La radiochirurgie stéréotaxique par accélérateur linéaire et gamma knife

AGENCE D'ÉVALUATION DES TECHNOLOGIES
ET DES MODES D'INTERVENTION EN SANTÉ

Québec

La radiochirurgie stéréotaxique par accélérateur linéaire et gamma knife

Rapport préparé pour l'AETMIS
par Raouf Hassen-Khodja

Octobre 2002

Québec

105-06802/

Le contenu de cette publication a été rédigé et édité par
l'Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé (AETMIS).
Ce document est également offert en format PDF sur le site Web de l'Agence.

Pour se renseigner sur cette publication ou
toute autre activité de l'AETMIS, s'adresser à :

Agence d'évaluation des technologies et
des modes d'intervention en santé
2021, avenue Union, bureau 1040
Montréal (Québec) H3A 2S9

Téléphone : (514) 873-2563
Télécopieur : (514) 873-1369
Courriel : aetmis@aetmis.gouv.qc.ca
http://www.aetmis.gouv.qc.ca

Comment citer ce document :

Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé (AETMIS).
La radiochirurgie stéréotaxique par accélérateur linéaire et gamma knife.
Rapport préparé par Raouf Hassen-Khodja. (AETMIS 02-03 RF).
Montréal : AETMIS, 2002, xxi-87 p.

Cette publication a été produite par :
Les Publications du Québec
1500D, boul. Jean-Talon Nord
Sainte-Foy (Québec) G1N 2E5

Dépôt légal
Bibliothèque nationale du Québec, 2002
Bibliothèque nationale du Canada, 2002
ISBN 2-550-39753-3

© Gouvernement du Québec, 2002

La reproduction totale ou partielle de ce document est autorisée, à condition que la source soit mentionnée.

LA MISSION

L'Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé (AETMIS) a pour mission de contribuer à améliorer le système de santé québécois et de participer à la mise en œuvre de la politique scientifique du gouvernement du Québec. Pour ce faire, l'Agence conseille et appuie la ministre de la Recherche, de la Science et de la Technologie ainsi que les décideurs du système de santé en matière d'évaluation des services et des technologies de la santé. L'Agence émet des avis basés sur des rapports scientifiques évaluant l'introduction, la diffusion et l'utilisation des technologies de la santé, incluant les aides techniques pour personnes handicapées, ainsi que les modalités de dispensation et d'organisation des services. Les évaluations tiennent compte de multiples facteurs dont l'efficacité, la sécurité et l'efficience ainsi que les impacts éthiques, sociaux, organisationnels et économiques.

La Direction

Dr Renaldo N. Battista
président du Conseil et directeur général, médecin épidémiologue, Université McGill, Montréal

Dr Véronique Déry
médecin spécialiste en santé publique, directrice scientifique

M. Jean-Marie R. Lance
économiste, conseiller scientifique principal

Le Conseil

Dr Jeffrey Barkun
professeur agrégé, Département de chirurgie, Faculté de médecine, Université McGill et chirurgien, Hôpital Royal Victoria, CUSM, Montréal

Dr Marie-Dominique Beaulieu
médecin en médecine familiale, titulaire de la Chaire Docteur Sadok Besrour de médecine familiale, CHUM, et chercheur, Unité de recherche évaluative, Pavillon Notre-Dame, CHUM, Montréal

Dr Suzanne Claveau
médecin en microbiologie-infectiologie, Pavillon L'Hôtel-Dieu de Québec, CHUQ, Québec

M. Roger Jacob
ingénieur biomédical, directeur principal, Technologie et soutien immobilier, Société d'implantation du Centre hospitalier de l'Université de Montréal (SICHUM), Montréal

Mme Denise Leclerc
pharmacienne, vice-présidente du conseil d'administration du CHUM, Montréal

Mme Louise Montreuil
directrice générale adjointe, Direction générale des services à la population, ministère de la Santé et des Services sociaux, Québec

Dr Jean-Marie Moutquin
médecin spécialiste en gynéco-obstétrique, directeur général, Centre de recherche, CHUS, Sherbrooke

Dr Réginald Nadeau
médecin spécialiste en cardiologie, Hôpital du Sacré-Coeur, Montréal

M. Guy Rocher
sociologue, professeur titulaire, Département de sociologie, et chercheur, Centre de recherche en droit public, Université de Montréal, Montréal

M. Lee Soderstrom
économiste, professeur, Département des sciences économiques, Université McGill, Montréal

AVANT-PROPOS

LA RADIOCHIRURGIE STÉRÉOTAXIQUE PAR ACCÉLÉRATEUR LINÉAIRE ET GAMMA KNIFE

Les grands défis que posait le traitement des lésions cérébrales de volume restreint ont amené des chercheurs et des neurochirurgiens à développer une nouvelle technique d'intervention qu'on a appelée radiochirurgie stéréotaxique (RCS). Associée à la stéréotaxie, qui permet de délimiter très précisément la cible à traiter dans les trois plans de l'espace, la RCS vise à assurer l'exposition de la tumeur à une dose de rayonnement unique et élevée, tout en réduisant au minimum la radioexposition des structures saines avoisinantes. Toutefois, la RCS est une technique de pointe qui exige des compétences d'expert et l'emploi d'appareils lourds et coûteux comme l'accélérateur linéaire et le gamma knife.

Le présent rapport vise d'abord à répondre aux interrogations de la Régie de l'assurance maladie du Québec quant à l'efficacité de la RCS dans le traitement des lésions cérébrales proches de zones vulnérables. À cet objectif s'est ajoutée la nécessité d'établir la pertinence pour le Québec de se doter d'un appareil de type gamma knife. C'est pourquoi deux centres hospitaliers universitaires, les régies régionales de la santé et des services sociaux dont ces centres relèvent et le ministère de la Santé et des Services sociaux, responsable du déploiement des services tertiaires sur l'ensemble du territoire québécois, ont communiqué avec l'Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé afin d'obtenir une vue d'ensemble sur ce dossier.

L'évaluation de l'Agence s'appuie sur l'examen approfondi des données scientifiques existantes et l'analyse des données épidémiologiques et économiques applicables au Québec. Ce document contient d'abord un bref exposé des principes sous-tendant la RCS et des divers appareils utilisés en RCS. Il traite ensuite de l'efficacité et de l'innocuité de la RCS en présence de diverses indications; cette section est suivie de la comparaison des coûts d'emploi des principaux appareils utilisés et de la discussion de certains des résultats obtenus. Enfin, l'Agence tire les conclusions et recommandations appropriées.

Compte tenu des connaissances actuelles sur les aspects cliniques, économiques, techniques et épidémiologiques, et de la nécessité de bien articuler l'offre des services de RCS et les besoins en recherche, l'Agence recommande qu'un centre de radiochirurgie spécialisé doté d'un appareil de type gamma knife soit mis sur pied dans un centre hospitalier universitaire. L'institution retenue devra se doter des moyens logistiques nécessaires à la RCS : équipe d'intervention pluridisciplinaire, qualité et continuité de la prise en charge et rôle de formation. L'Agence souligne que cette recommandation reste conditionnée à l'évolution technologique des diverses catégories d'appareils et aux thérapeutiques émergentes au moment où la décision de créer un centre offrant des services de RCS sera prise.

En remettant ce rapport, l'Agence souhaite apporter un éclairage optimal aux décideurs du réseau québécois de la santé visés par ce dossier d'actualité.

Renaldo N. Battista
Président-directeur général

REMERCIEMENTS

Ce rapport a été préparé à la demande de l'Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé (AETMIS) par **M. Raouf Hassen-Khodja**, M.D., M. Sc., chercheur consultant. Nous lui exprimons toute notre reconnaissance pour le travail accompli. De même, l'Agence souhaite souligner la contribution de **Mme Myriam Gagnon**, M.A. Tra, trad.a., pour son travail de révision linguistique.

L'Agence tient aussi à remercier les lecteurs externes pour leurs nombreux commentaires, qui ont permis d'améliorer la qualité et le contenu de ce rapport :

Dr Jean-Paul Bahary
Radio-oncologue, chef du département de radio-oncologie, Hôpital Notre-Dame, Centre hospitalier universitaire de Montréal, Montréal (Québec)

Dr Alain de Lotbinière
Neurochirurgien, Directeur (*Stereotactic and Functional Neurosurgery*), Département de neurochirurgie de la *Yale University School of Medecine*, New Haven (États-Unis)

Dr Georges L'Espérance
Neurochirurgien, Clinique médicale René Laennec, Montréal (Québec) et Directeur des soins professionnels, Centre hospitalier de Rimouski (Québec)

Dr Marc Levivier
Professeur et chef de clinique, Service de Neurochirurgie, Hôpital Erasme, U.L.B., et Centre Gamma Knife de l'Université Libre de Bruxelles (Belgique)

M. Ervin B. Podgorsak
Directeur, Unité de physique médicale, Hôpital Général de Montréal et Professeur, département d'oncologie, Faculté de médecine, Université McGill, Montréal (Québec)

Dr Jean Régis
Praticien hospitalier, Service de neurochirurgie fonctionnelle, radiochirurgie Gamma Knife, Centre hospitalier Régional et Universitaire de Marseille (France)

Enfin, l'Agence souhaite également remercier **Dr Philippe Couillard**, neurochirurgien, directeur du département de chirurgie, CHUS, (Sherbrooke, Québec), **Dr André Olivier**, neurochirugien en chef, Hôpital & Institut Neurologiques de Montréal du CUSM et directeur et professeur titulaire de la Chaire Cone, division de Neurologie, Université McGill (Montréal, Québec) pour leurs précieux commentaires. Enfin, l'Agence remercie **M. Soren Johansson**, vice-président, *Business Developement*, et **Mme Trudy Brown**, qui, au moment de la rédaction de ce document, était directrice du *Strategic Business Services* de la compagnie Elekta Instruments (Norcross, GA, États-Unis), pour leur collaboration et leurs précieux commentaires.

RÉSUMÉ

Introduction

Grâce à l'évolution technologique des diverses techniques d'imagerie, maintenant plus précises, le traitement chirurgical et, plus particulièrement, neurochirurgical de certaines lésions cérébrales a fait des pas de géant. Le principal enjeu de la radiochirurgie stéréotaxique (RCS) était d'offrir une plus grande efficacité tout en réduisant le risque au minimum. L'émergence de démarches faisant appel à divers types de rayons (électron, gamma, etc.) et l'évolution constante de la physique nucléaire ont favorisé le développement d'une nouvelle approche en neurochirurgie : la neuroradiochirurgie stéréotaxique. Cette forme de traitement consiste à exposer une lésion de volume restreint, défini par imagerie en trois dimensions, à une seule dose élevée de rayons ionisants, tout en réduisant au minimum la dose absorbée par les structures voisines.

La RCS a ceci de particulier qu'elle permet de traiter des lésions (p. ex., destruction de tumeurs) sans incision chirurgicale. Elle permet d'intervenir sur des zones très délicates et d'accès difficile (p. ex., à proximité du chiasma optique), quand la chirurgie n'est plus possible à cause des risques inhérents aux gestes thérapeutiques (p. ex., hémorragie, lésions irréversibles). Les conditions d'intervention peu traumatisantes (anesthésie locale) sont l'autre aspect attrayant de cette technique.

Le cyclotron, l'accélérateur linéaire et le gamma knife sont les trois grands types d'appareils utilisés en RCS. Ils se distinguent les uns des autres par leur source de rayonnement et leur mobilité par rapport au malade.

Au Québec, le recours à la RCS reste limité à l'emploi de l'accélérateur linéaire (Centre universitaire de santé McGill et Centre hospitalier universitaire de Montréal).

Contexte de l'étude

De façon à pouvoir traiter des demandes d'autorisation de radiochirurgie par gamma knife outre-frontière et devant la grande probabilité qu'une demande d'acquisition de cette technologie soit transmise aux autorités compétentes, la Régie de l'assurance maladie du Québec avait demandé à l'Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé de bien vouloir étudier ce sujet d'actualité. Par la suite, deux régies régionales de la santé et des services sociaux, deux centres hospitaliers universitaires et, finalement, le ministère de la Santé et des Services sociaux (étant donné qu'il s'agit d'un sujet touchant les soins tertiaires) ont manifesté leur intérêt pour une évaluation plus complète.

Le présent rapport expose les principes sous-tendant la RCS, les indications de cette technique et nos recommandations quant à la place de la RCS dans le système de soins de santé du Québec.

Description de la RCS

C'est en 1951 que le concept de RCS a été employé pour la première fois par le docteur Lars Leksell. Suivant sa définition initiale, la RCS visait la destruction d'une aire délimitée du cerveau au moyen d'une dose de rayonnement unique et sans effraction de la boîte crânienne. À cette définition, le chercheur Ladislau Steiner ajoute, en 1997, la notion de « production d'effets biologiques recherchés ».

Le principe de base de la RCS est la suppression d'un trouble fonctionnel ou la destruction de tissus malades par administration d'une forte dose de rayonnement très ciblée. Ce mode d'intervention permet de limiter l'irradiation à la cible (lésion cérébrale de petite taille) et d'épargner le tissu sain environnant le plus possible. La RCS constitue une importante solution de rechange aux nombreuses

formes de traitement effractives de certains types de tumeurs cérébrales et permet de suivre étroitement l'évolution des lésions.

Il s'agit d'une technique d'irradiation externe qui comporte l'emploi d'un cadre stéréotaxique et d'un système d'imagerie à haute résolution comme la tomodensitométrie ou l'imagerie par résonance magnétique. Les données recueillies sont transférées à un système de traitement de données numérisées qui permet le calcul précis des coordonnées et des caractéristiques de la cible ainsi que des doses de rayonnement nécessaires à la destruction de la lésion au moyen d'un appareil de radiothérapie extrêmement performant.

Voici les principaux types d'appareils utilisés en RCS :

- le cyclotron : accélérateur circulaire de particules lourdes chargées (protons et rayons gamma, p. ex.);
- l'accélérateur linéaire, qui peut être modifié : l'accélérateur modifié peut être adapté (par ajout d'accessoires à stéréotaxie) ou dédié. Il peut comprendre un collimateur unique ou multilames;
- le gamma knife : la tête du patient est positionnée dans l'appareil par réglage de ses coordonnées stéréotaxiques et la cible intracrânienne coïncide avec le ou les isocentres. Le gamma knife est exclusivement dédié à la RCS.

Dans notre comparaison des divers appareils, nous avons exclu le cyclotron, car cet appareil n'est pas commercialisé en série, est très coûteux et exige une infrastructure très lourde.

Efficacité de la RCS

Méthodologie

La recherche documentaire a été effectuée à partir des banques de données *Medline*, *Cochrane Library*, *Embase* et *HealthStar* et s'est appuyée également sur les rapports de plusieurs agences d'évaluation de technologies de la santé qui ont examiné la RCS. Le dépouillement des données scientifiques pertinentes a donné lieu aux remarques suivantes :

- Les rapports d'études portant sur l'efficacité de la RCS sont très nombreux, surtout depuis les dix dernières années.
- La presque totalité des études sont de type rétrospectif, sans répartition aléatoire ni comparaison.
- Très peu d'études comparatives, voire aucune, ont porté sur l'emploi du gamma knife et de l'accélérateur linéaire (modifié ou dédié) en présence d'indications précises.
- Très peu d'études économiques visant à comparer les divers appareils entre eux ont été menées, et elles sont pour la plupart reprises dans les rapports publiés par les agences nationales d'évaluation.

Résultats de l'analyse

En règle générale, les résultats des études (prospectives, rétrospectives ou études de cas) appuient tous l'efficacité de la RCS dans certains cas bien choisis. Le principal avantage de cette forme de traitement sur la radiothérapie classique est l'amélioration de la qualité de la vie des patients.

Les indications de RCS généralement admises et appuyées par les études scientifiques sont les suivantes :

- les malformations artérioveineuses;
- les métastases cérébrales; les métastases de tumeurs extracérébrales semblent être une cible de choix pour la RCS, notamment les métastases radiorésistantes, les petites tumeurs, les tumeurs résiduelles ou réapparaissant après la chirurgie, et lorsqu'on vise à préserver l'intégrité des nerfs crâniens;
- les méningiomes situés à proximité de structures vulnérables;
- les schwannomes vestibulaires; la RCS, notamment l'emploi du gamma knife, pourrait être une solution de rechange permettant de surmonter les difficultés d'intervention et d'éviter les complications secondaires aux traitements standard.

Le recours à la RCS en présence d'adénome hypophysaire et de certaines tumeurs de la base du crâne reste prometteur et dépend de nombreux facteurs comme la nature et la localisation de la tumeur ainsi que l'expérience de l'équipe d'intervention.

Les effets de la RCS chez le patient atteint de trouble fonctionnel ne sont pas toujours aussi probants quand on les compare aux avantages établis de cette forme de traitement en présence de certaines lésions structurelles du cerveau. Le recours à la RCS reste donc limité jusqu'à ce que l'on évalue son efficacité dans le cadre d'études scientifiques rigoureuses.

L'absence de données comparatives sur l'efficacité clinique du gamma knife et de l'accélérateur linéaire dédié ne permet pas de conclure à la supériorité de l'un de ces appareils sur l'autre. Toutefois, le gamma knife offrirait le degré de précision nécessaire au traitement des petites lésions proches de structures vulnérables, comme le chiasma optique et le tronc cérébral, en raison de ses caractéristiques techniques. De plus, la vaste majorité des études ont porté sur l'emploi du gamma knife en présence d'affections précises, dont le schwannome vestibulaire. Ce bilan pourrait cependant changer à la lumière des améliorations technologiques apportées aux équipements, plus particulièrement aux accélérateurs linéaires dédiés, qui augmenteraient le degré de précision de ces appareils.

Complications

Les effets indésirables et les complications liés à la RCS peuvent être immédiats ou tardifs, transitoires ou permanents, aigus ou chroniques, le tissu sain contigu étant le principal territoire visé. Ces effets s'expriment le plus souvent sur les images d'anomalies périlésionnelles, qui dépendent de divers facteurs comme la dose administrée, le volume tumoral et le type histologique de la tumeur. Les complications vont du simple œdème à la radionécrose étendue. Suivant le siège et le type de lésion, ces complications se traduisent cliniquement par des maux de tête passagers ou une symptomatologie précise liée au siège de la nécrose.

Une bonne connaissance de la probabilité d'apparition des effets indésirables, une planification rigoureuse de la dose et un suivi de plus longue durée de certaines affections permettent de limiter les effets indésirables et les complications.

Sécurité et mesures de prévention

Comme tout traitement faisant appel à des sources de rayonnement, la RCS exige l'application des mesures de prévention inhérentes à la radiothérapie. La mise sur pied d'un service de RCS suppose l'application et le maintien des normes nécessaires en matière de radioprotection (structures,

patients et personnel) ainsi que l'établissement de mesures de vérification parfois spécifiques de certains appareils. En effet, si le protocole de préparation et de réglage peut être uniforme dans le cas du gamma knife, il n'en va pas de même pour les accélérateurs linéaires, particulièrement pour les appareils non dédiés à la neurochirurgie. En règle générale, il existe quatre paliers de vérification : le réglage de l'appareil, la préparation du patient, le repérage de la cible et le transfert des données et, enfin, la détermination de la balistique et la dosimétrie.

Cet ensemble de mesures exige de chaque membre de l'équipe de traitement qu'il ait des compétences et des qualifications précises. La prise en charge du patient dépend de plusieurs facteurs, dont l'interdisciplinarité de l'équipe technico-médicale; outre le personnel habituellement présent pendant la radiothérapie, un neurochirurgien et un neuroradiologue doivent participer au traitement.

Besoins actuels et éventuels au Québec

Les résultats des diverses études prospectives menées indiquent tous que le nombre de patients qui auront éventuellement besoin de la RCS tourne autour d'au moins 40 par tranche de un million d'habitants par an. Au Québec, ce chiffre se situerait autour de 300 cas par an (1 200 pour l'ensemble du Canada). Cette évaluation n'inclut que trois indications (métastases, schwannomes et malformations vasculaires). D'autres auteurs arrivent à des chiffres beaucoup plus élevés de l'ordre de 180 cas par million d'habitants et par an (ou 1 260 au Québec). À notre avis et d'après les données extraites du Fichier des tumeurs du Québec et des Statistiques canadiennes sur le cancer pour l'an 2000, une évaluation plus prudente porterait le nombre de cas admissibles à 400 au Québec. Plus précisément et d'après les données épidémiologiques existantes, on évalue le nombre de cas de malformations artério-veineuses entre 100 et 120 par an alors que le nombre de cas de métastases cérébrales éventuellement admissibles à la RCS se situerait entre 400 et 1 200 par an.

Coût de la RCS

Suivant une première approximation, si la comparaison porte sur un nombre équivalent de patients traités, chaque traitement réalisé au moyen du gamma knife coûterait un peu moins que si on se sert d'un accélérateur linéaire dédié (en supposant que la durée de vie des appareils est de 20 et 10 ans respectivement) et plus cher que le traitement administré au moyen d'un accélérateur linéaire adapté. Si l'emploi de l'accélérateur linéaire adapté est partagé entre la radiothérapie et la radiochirurgie, le nombre de cas pouvant être traités par radiochirurgie dans chaque installation plafonnerait.

Le nombre de patients traités est une importante variable de l'évaluation du coût moyen par traitement, puisque ce coût (excluant les honoraires médicaux) peut passer de 11 000 à 4 500 dollars canadiens à mesure que le nombre d'interventions pratiquées au moyen du gamma knife et de l'accélérateur linéaire dédié passe de 100 à 250. La capacité optimale de traitement est toutefois conditionnée par le délai d'atteinte de cette capacité et le nombre de cas vraiment admissibles dans la population.

Selon une évaluation menée au Québec, les coûts d'acquisition et d'aménagement du gamma knife s'élèvent à environ 6,44 millions de dollars. Un accélérateur linéaire dédié coûterait environ la moitié de ce montant, mais entraînerait des coûts de fonctionnement (ressources matérielles et humaines) de 50 % plus élevés. Il s'ensuit que les coûts totaux, incluant l'amortissement des appareils, des sources et

de l'aménagement, sont à peu près équivalents. En ce qui concerne l'accélérateur linéaire adapté, son coût total serait de 15 à 30 % inférieur à celui du gamma knife compte tenu d'un volume de traitement annuel variant entre 175 et 100. Toutes ces évaluations sont fondées sur l'acquisition d'appareils neufs.

Par ailleurs, il est difficile de réaliser une analyse coût-efficacité à cause de l'absence d'études à répartition aléatoire visant à comparer les divers appareils sur le plan de l'efficacité clinique et parce que le coût du traitement dépend souvent de l'état clinique du patient et du type de traitement considéré (traitement de première intention, traitement des récurrences, RCS adjuvante).

En fin de compte, si on retient l'hypothèse que le traitement est d'égale efficacité peu importe l'appareil utilisé, le critère de comparaison économique se limite au coût par traitement. Toutefois, les évaluations ne permettent pas de dégager de différence importante entre l'accélérateur linéaire dédié et le gamma knife, dont les performances cliniques sont plus comparables. Enfin, le nombre de cas réellement admissibles et effectivement traités reste un facteur crucial.

Conclusion

La radiochirurgie stéréotaxique

- L'efficacité de la RCS est établie pour un certain nombre d'indications, dont les suivantes : métastases cérébrales, malformations artérioveineuses et, comme solution de rechange à la chirurgie classique, en cas de difficultés interventionnelles et dans la prévention des complications secondaires aux traitements standard en présence de méningiome et de schwannome vestibulaire. La RCS est une démarche prometteuse dans le traitement de l'adénome hypophysaire, de certaines tumeurs de la base du crâne et de troubles fonctionnels précis.
- Compte tenu de l'évolution des technologies et des coûts liés à la RCS, les appareils qui pourraient le mieux répondre aux critères d'efficacité et d'innocuité sont l'accélérateur linéaire dédié et le gamma knife.
- Le recours à l'accélérateur linéaire adapté reste possible mais limité en cas de lésions siégeant tout près de structures vulnérables. En effet, les manipulations nécessaires à l'adaptation de l'équipement en vue de la RCS peuvent être une source d'imprécision du ciblage des faisceaux. De plus, la nécessité d'effectuer un contrôle de qualité avant chaque traitement allonge le délai d'intervention.
- Actuellement, le Québec a manifestement besoin d'installations de RCS. En effet, si l'on considère l'ensemble des lésions admissibles à la RCS colligées à partir des données et des évaluations existantes, plus de 300 patients pourraient bénéficier de la RCS.

Efficacité thérapeutique compte tenu de l'appareil utilisé

- Même si, en théorie, le gamma knife et l'accélérateur linéaire dédié conviennent tous deux davantage aux diverses indications de la RCS, le développement technologique dans le domaine particulier de la RCS (particulièrement dans le cas de l'accélérateur linéaire dédié) et l'absence d'essais comparatifs à répartition aléatoire portant sur une même indication ne permettent pas de conclure à la supériorité de l'un ou de l'autre de ces appareils sur le plan de

l'efficacité. Cependant, le degré de précision offert par le gamma knife permet de traiter des lésions qui ne font pas plus de deux millimètres et touchent des structures vitales, comme les nerfs crâniens, le chiasma optique et le tronc cérébral, sans entraîner (théoriquement) de lésions aux tissus sains.

La RCS dans le contexte québécois

- Compte tenu des connaissances actuelles sur les aspects cliniques, économiques, techniques et épidémiologiques, et de la nécessité de bien articuler l'offre des services de RCS et les besoins en recherche, l'Agence recommande qu'un centre de radiochirurgie spécialisé doté d'un appareil de type gamma knife soit mis sur pied dans un centre hospitalier universitaire. Le lieu d'implantation de ce centre spécialisé dépendra de l'accessibilité géographique et (ou) fonctionnelle et de corridors de services bien établis.
- L'institution retenue devra se doter des moyens logistiques (structurels et professionnels) nécessaires à la réalisation de ce genre de traitement. La présence obligée d'une équipe pluridisciplinaire (neurochirurgien, neuroradiologue, radiothérapeute, radiophysicien, personnel paramédical), la nécessité d'assurer une qualité continue dans la prise en charge des malades et le devoir de promouvoir l'acquisition de nouvelles compétences professionnelles justifient clairement que la structure d'accueil soit universitaire.
- Cette conclusion reste conditionnée à l'évolution technologique des diverses catégories d'appareils et aux thérapeutiques émergentes (radiothérapie stéréotaxique fractionnée) au moment où la décision de créer un centre offrant des services de RCS sera prise.

GLOSSAIRE

Accélérateur linéaire :
(en anglais, *linear accelerator*, ou *linac*) appareil qui émet des électrons d'énergie cinétique très élevée au moyen d'un champ électrique. Il est dit « adapté » (ou modifié) quand des accessoires sont ajoutés en vue d'une utilisation en radiochirurgie stéréotaxique ou « dédié » lorsqu'il est fabriqué en vue d'une utilisation exclusive en radiochirurgie stéréotaxique.

Adénome hypophysaire :
tumeur bénigne développée aux dépens de la glande hypophyse, mise en cause dans de nombreuses affections (p. ex., acromégalie, syndrome de Cushing).

Angiome :
tumeur vasculaire malformative (angiome dysgénique) ou acquise (angiome néoplasique) développée aux dépens des cellules qui bordent les capillaires sanguins (hémangiome) ou lymphatiques (lymphangiome).

Astrocytome :
tumeur gliale bénigne dont la transformation maligne est très fréquente dans certaines parties du système nerveux central.

Collimateur multilames :
(anglais *multi-leaf collimator*) collimateur dont la position de chaque lamelle est calculée par ordinateur. Chacune de ces lamelles permet d'orienter avec précision le faisceau de rayons sur la lésion et de prévenir l'irradiation des tissus sains contigus. Il existe de nombreux modèles d'accélérateurs linéaires munis de collimateurs multilames.

Craniopharyngiome :
tumeur hypophysaire de siège suprasellaire, dérivée de la poche de Rathke, parfois kystique et bordée par un épithélium malpighien.

Cyclotron :
accélérateur circulaire de particules lourdes dont le fonctionnement fait appel à un champ magnétique fixe et à un champ électrique de fréquence constante.

Efficacité biologique relative :
facteur utilisé par certains auteurs pour comparer diverses formes de radiothérapie.

Épendymome :
tumeur du groupe des gliomes, se développant à partir des cellules de l'épendyme au cours des deux premières décennies de la vie, siégeant le plus souvent dans la fosse postérieure et la moelle, et de pronostic généralement bénin.

Fractionnée :
se dit de la radiothérapie administrée en doses réparties sur plusieurs séances. En radiochirurgie stéréotaxique, le traitement est administré en une dose unique.

Gamma knife :
appareil de radiochirurgie utilisant, comme source d'irradiation, un faisceau de rayons gamma d'un diamètre microscopique, dont l'application convergente détruit la cible à traiter. Syn. de *scalpel gamma*. Leksell Gamma Knife®, est une marque déposée d'équipement de radiochirurgie stéréotaxique utilisant des sources de cobalt 60.

Gliale :
qui se rapporte à la névroglie.

Glioblastome :
tumeur cérébrale maligne constituée par une prolifération de cellules gliales indifférenciées.

Gliome :
toute tumeur développée à partir de la névroglie adulte ou embryonnaire. Comprend toutes les tumeurs primitives du cerveau et de la moelle épinière (astrocytome, épendymome, neurocytome).

Hamartome :
pseudotumeur bénigne, caractérisée par la quantité excessive ou la disposition anormale, dans un tissu ou un organe, de cellules qui y existent normalement.

Hémangioblastome :
variété d'angiome (tumeur vasculaire) propre au système nerveux central, siégeant le plus souvent dans la fosse cérébrale postérieure et caractérisée par la présence de tissu nerveux entre les pelotons vasculaires (cervelet, moelle). Syn. *d'angioblastome*.

Hémangiome :
angiome vrai, constitué par des vaisseaux néoformés et dilatés.

Indice de Karnovsky :
cote exprimée sous forme de pourcentage et définissant l'état clinique et fonctionnel des malades (communément utilisé chez les malades en phase terminale).

Isocentre :
Point situé à l'intersection de l'axe central du faisceau et de l'axe du mouvement rotatoire ou cintré du tube à rayons X.

Médulloblastome :
tumeur radiosensible, survenant surtout chez l'enfant et siégeant le plus souvent dans le vermis.

Méninges :
ensemble des trois membranes qui enveloppent entièrement le névraxe (encéphale et moelle épinière). Ce sont, de dehors en dedans, la dure-mère (pachyméninge), l'arachnoïde et la pie-mère, qui forment respectivement les feuillets pariétal et viscéral des leptoméninges et entre lesquels circule le liquide céphalo-rachidien.

Méningiome :
tumeur bénigne à point de départ méningé, pouvant être intracrânienne ou intrarachidienne.

Métastase cérébrale :
apparition dans l'encéphale de cellules cancéreuses disséminées à distance d'une tumeur primitive extracérébrale.

Neurinome :
tumeur bénigne développée à partir de la gaine de Schwann des nerfs périphériques et des racines rachidiennes, touchant le plus souvent le nerf auditif. Syn. de *schwannome*.

Névroglie :
tissu de soutien du système nerveux, formant un réseau de cellules très ramifiées (cellules gliales ou névrogliques). Syn. de *glie*.

Pic de Bragg :
la distribution de la dose de rayonnement le long de la trajectoire des protons (protonthérapie). La dose administrée augmente avec la diminution de l'énergie des particules.

Radiochirurgie stéréotaxique :
technique de traitement créée par Leksell, comportant l'irradiation du cerveau par des minifaisceaux dans des conditions stéréotaxiques et consistant à exposer une lésion de volume restreint, défini par imagerie en trois dimensions, à une seule dose élevée de rayons ionisants.

Radiothérapie stéréotaxique :
forme de radiothérapie fractionnée réalisée dans des conditions stéréotaxiques au moyen d'un cadre dont la position peut être modifiée.

Radiothérapie externe :
emploi thérapeutique de rayons X émis par une source externe (roentgenthérapie).

Rendement en profondeur :
rapport, exprimé en pourcentage, entre la dose absorbée à une profondeur donnée à l'intérieur du corps et la dose absorbée en un point de référence situé sur l'axe du rayonnement.

Schwannome :
voir *neurinome*.

Tumeurs hypophysaires :
ensemble des tumeurs de l'hypophyse comprenant les adénomes hypophysaires sécrétants et les craniopharyngiomes.

LISTE DES ABRÉVIATIONS

AETS : *Agencia de evaluación de technologías sanitarias* (agence d'évaluation des technologies de la santé), Madrid, Espagne

AHFMR : *Alberta Heritage Foundation for Medical* Research (fondation Heritage pour la recherche médicale, Alberta)

ANAES : Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé (France)

CEDIT : Comité d'Évaluation et de Diffusion des Innovations Technologiques (Assistance publique, Hôpitaux de Paris, France)

CHUS : Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke

CIM : Classification internationale des maladies

DM : deutsche mark

GK : gamma knife

Gy : gray

IRM : imagerie par résonance magnétique

MAV : malformation artério-veineuse

MSAC : *Medicare Services Advisory Committee* (Australie)

n.p. : non précisé

OCCETS : Office canadien de coordination pour l'évaluation des technologies de la santé

OHRC : *Oregon Heath Ressources Commission* (États-Unis)

RCS : radiochirurgie stéréotaxique

RTOG : *Radiation Therapy Oncology Group* (États-Unis)

SV : schwannome vestibulaire

TDM : tomodensitométrie

TABLE DES MATIÈRES

AVANT-PROPOS V

REMERCIEMENTS VI

RÉSUMÉ VII

GLOSSAIRE XIII

LISTE DES ABRÉVIATIONS XVI

LISTE DES TABLEAUX ET FIGURES XX

1 INTRODUCTION 1

2 MÉTHODOLOGIE 2

3 DESCRIPTION DE LA RADIOCHIRURGIE 3

3.1 Principes généraux 3

3.2 Types d'appareils utilisés 4

3.2.1 Source unique fixe et patient mobile : le cyclotron 4

3.2.2 Source unique mobile et patient mobile : l'accélérateur linéaire 5

3.2.3 Source immobile et patient immobile : le gamma knife 7

4 INDICATIONS 9

4.1 Lésions vasculaires 9

4.2 Tumeurs cérébrales 10
4.2.1 Métastases cérébrales 10
4.2.2 Tumeurs hypophysaires 16
4.2.3 Méningiomes 20
4.2.4 Schwannomes vestibulaires 23
4.2.5 Gliomes 26

4.3 Névralgies du trijumeau 28

4.4 Autres affections 30
4.4.1 Autres tumeurs 30
4.4.2 Maladie de Parkinson 30
4.4.3 Épilepsie 31
4.4.4 Troubles obsessionnels compulsifs 31

4.5 Résumé de l'efficacité de la RCS 32

5 COMPLICATIONS 34

6 SÉCURITÉ ET MESURES DE PRÉVENTION 37

7 DONNÉES ACTUELLES ET INCIDENCE DES AFFECTIONS CIBLÉES AU QUÉBEC 39

8 COÛT DE LA RCS 40

8.1 Coût de la RCS suivant l'appareil employé 40

8.2 Comparaison entre la RCS et la neurochirurgie 43

8.3 Rapport coût-efficacité 45

8.4 Conclusion 46

9 DISCUSSION 48

10 CONCLUSION 51

ANNEXES 53

ANNEXE A
Caractéristiques techniques des divers appareils de RCS 54

ANNEXE B
Principales différences entre les appareils de RCS 54

ANNEXE C
La protonthérapie 55

ANNEXE D
L'accélérateur linéaire 56

ANNEXE E
Le gamma knife 57

ANNEXE F
Lois et règlements visant la radiochirurgie 58

ANNEXE G
Données factuelles 60

ANNEXE H
Données sur le coût des appareils de RCS 65

RÉFÉRENCES 68

LISTE DES TABLEAUX ET FIGURES

Tableau 1
Résultats des études portant sur diverses formes de traitement des lésions vasculaires par RCS 11

Tableau 2
Résultats des études portant sur la RCS des métastases cérébrales 14

Tableau 3
Résultats des études portant sur la RCS des tumeurs hypophysaires 19

Tableau 4
Résultats des études portant sur la RCS des méningiomes 22

Tableau 5
Résultats des études portant sur la RCS des schwannomes vestibulaires 25

Tableau 6
Résultats des études portant sur la RCS des gliomes 27

Tableau 7
Résultats des études portant sur la RCS par gamma knife des névralgies du trijumeau 29

Tableau 8
Nombre de tumeurs de l'encéphale, tous sexes confondus, Québec, 1992-1996 . . . 39

Tableau 9
Coûts d'acquisition et coûts annuels de fonctionnement d'un appareil de RCS 41

Tableau 10
Coût total du traitement par patient selon l'appareil utilisé 42

Tableau 11
Comparaison entre la RCS et la microchirurgie 44

Tableau 12
Évaluation des coûts suivant le type d'intervention 45

Figure C.1
Unité de protonthérapie 55

Figure C.2
Schéma du pic de Bragg 55

Figure D.1
Schéma d'une variante d'accélérateur linéaire (source mobile et patient mobile) . . . 56

Figure D.2
Accélérateur linéaire à collimateur multilames 3D intégré (PRIMUS linear®) 56

Figure E.1
Appareil gamma knife (Leskell Gamma Knife®) 57

Tableau G.1A
Fréquence globale des métastases cérébrales suivant le type de cancer primitif . . . 60

Tableau G.1B
Évaluation du nombre de métastases cérébrales/an suivant le siège du cancer primitif 61

Tableau G.2
Indice de Karnofsky 61

Tableau G.3
Nombre de tumeurs cérébrales diagnostiquées au Québec (1992 à 1996) 62

Tableau G.4
Indications potentielles pour la RCS 63

Tableau G.5
Indications de la RCS et évaluation du nombre de candidats admissibles au Québec 64

Tableau H.1
Coût des appareils par patient 65

Tableau H.2
Coût total par patient et par traitement 65

Tableau H.3
Coût d'acquisition, d'aménagement et de maintenance d'un appareil gamma knife 66

Tableau H.4
Coût total du traitement/patient par gamma knife, selon l'étude menée au CHUS 67

Tableau H.5
Coût total du traitement/patient selon l'étude Elekta® 67

1

INTRODUCTION

La radiothérapie a beaucoup évolué sur le plan technologique au cours des dernières décennies. Cette évolution a suscité l'émergence de nouvelles spécialités qui se différencient de la radiothérapie par les technologies appliquées, les modes d'intervention et les effets thérapeutiques. La radiochirurgie stéréotaxique (RCS) est une des principales applications issues de ces progrès technologiques (technique exclusivement conçue à des fins neurochirurgicales). Elle comporte l'exposition d'une lésion de volume restreint, défini par imagerie tridimensionnelle, à une dose élevée de rayons ionisants dont le ciblage précis vise à réduire au minimum l'irradiation des structures voisines.

L'accélérateur linéaire est actuellement le seul appareil utilisé au Canada en vue de la RCS, bien qu'un premier projet d'acquisition soit accepté à Winnipeg, au Manitoba. Le nombre croissant de malades et la diversité des tumeurs poussent les professionnels de la santé à acquérir les outils technologiques les plus performants et à recourir aux démarches les plus efficaces et appropriées au traitement des affections considérées. Parmi les appareils utilisés en RCS, le gamma knife, ou scalpel gamma, se distingue par son affectation : contrairement à l'accélérateur linéaire, qu'il faut modifier ou augmenter de certains accessoires en vue de la RCS, le gamma knife est exclusivement dédié à la RCS.

La RCS a ceci de particulier qu'elle permet de traiter des lésions (p. ex., destruction de tumeurs) sans incision chirurgicale. Elle permet d'intervenir sur des zones très délicates et d'accès difficile (p. ex., à proximité du chiasma optique), quand la chirurgie n'est plus possible à cause des risques inhérents aux gestes thérapeutiques (p. ex., hémorragie, lésions irréversibles). Les conditions d'intervention peu traumatisantes (anesthésie locale) sont l'autre aspect attrayant de cette technique.

De façon à pouvoir traiter des demandes d'autorisation de radiochirurgie par gamma knife outre-frontière et devant la grande probabilité qu'une demande d'acquisition de cette technologie soit transmise aux autorités compétentes, la Régie de l'assurance maladie du Québec avait demandé à l'Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé de bien vouloir étudier ce sujet d'actualité. Par la suite, deux régies régionales de la santé et des services sociaux, celles de Montréal-Centre et de l'Estrie, et deux établissements universitaires, le Centre universitaire de santé McGill et le Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke (CHUS), ont communiqué directement avec l'Agence afin de manifester leur intérêt pour une évaluation plus complète. Finalement, le ministère de la Santé et des Services sociaux s'est aussi engagé dans cette démarche, étant donné qu'il s'agit d'un sujet touchant les soins tertiaires.

Le présent rapport expose les principes sous-tendant la RCS, les indications de cette technique et nos recommandations quant à la place de la RCS dans le système de soins de santé du Québec.

2

MÉTHODOLOGIE

La recherche documentaire a été effectuée à partir des banques de données *Medline*, *Cochrane Library*, *Embase* et *HealthStar*. Les mots-clés utilisés ont été les suivants : *radiosurgery; stereotactic radiosurgery; radiotherapy; linac; accélérateur linéaire; gamma knife; protontherapy*. On a croisé ces mots-clés avec les termes *costs*, *cost analysis* et *cost-effectiveness* afin de traiter des aspects économiques. Cette recherche visait tous les articles et rapports d'études traitant de la RCS publiés jusqu'à ce jour.

D'autres rapports non indexés ont été pris en considération, notamment le dossier du Comité d'Evaluation et de Diffusion des Innovations Technologiques (CEDIT), qui est associé à l'Assistance Publique – Hôpitaux de Paris (France) [Courtay, 1998] et celui du CHUS [2000].

Voici quelques remarques dignes de mention :

- Même si les résultats des études ayant porté sur la radiothérapie stéréotaxique fractionnée sont encourageants, cette nouvelle technologie (apparue il y a quatre ans) ne sera pas prise en compte dans notre rapport car elle n'entre pas dans le cadre de la définition générale de la RCS. En effet, la RCS comporte l'administration d'une seule dose de rayonnement, alors que la radiothérapie stéréotaxique fractionnée suppose celle de faibles doses réparties sur plusieurs séances. De plus, les tumeurs traitées par radiothérapie stéréotaxique fractionnée sont généralement plus volumineuses.
- Les rapports d'études portant sur l'efficacité de la RCS sont très nombreux, surtout depuis les dix dernières années.
- La presque totalité des études sont de type rétrospectif, sans répartition aléatoire ni comparaison.
- Très peu d'études comparatives, voire aucune, ont porté sur l'emploi du gamma knife et de l'accélérateur linéaire (modifié ou dédié) en présence d'indications précises.
- Très peu d'études économiques visant à comparer les divers appareils ont été menées, et elles sont pour la plupart reprises dans les rapports publiés par des agences nationales d'évaluation comme l'Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé (ANAES) en France [ANAES, 2000]; l'*Alberta Heritage Foundation for Medical Research* (AHFMR) [Schneider et Hailey, 1998]; l'Office canadien de coordination de l'évaluation des technologies de la santé (OCCETS) [OCCETS, 1992]; le *Medicare Services Advisory Committee* (MSAC) en Australie [MSAC, 2001].

En l'absence d'études comparant les divers appareils employés en RCS, nous avons inclus à l'analyse celles qui répondaient à certains critères relatifs au type d'indication, à la méthodologie retenue et au nombre de participants admis, afin de préparer un compte rendu exhaustif des divergences relevées dans les conclusions des auteurs.

3

DESCRIPTION DE LA RADIOCHIRURGIE

Grâce à l'évolution technologique des diverses techniques d'imagerie, maintenant plus précises, le traitement chirurgical et, plus particulièrement, neurochirurgical de certaines lésions cérébrales a fait des pas de géant. Ces lésions ont la particularité de siéger dans des zones de l'encéphale souvent peu accessibles ou très proches de structures délicates ou vitales. Le principal enjeu de la RCS est d'offrir une plus grande efficacité tout en réduisant le risque au minimum. Cet enjeu a joué un rôle déterminant dans la recherche de nouvelles techniques d'intervention visant le système nerveux central (SNC). L'émergence de démarches faisant appel à divers types de rayons (électrons, gamma, etc.) et l'évolution constante de la physique nucléaire ont favorisé le développement d'une nouvelle approche en neurochirurgie : la neuroradiochirurgie stéréotaxique.

C'est en 1951 que le concept de RCS a été employé pour la première fois par le docteur Lars Leksell [Leksell, 1951]. Ce terme désignait l'exposition de petites lésions cérébrales à une dose de rayonnement élevée et unique. À cette définition initiale de Leksell, associant la RCS à la destruction d'une aire délimitée du cerveau au moyen d'une dose de rayonnement unique et sans effraction de la boite crânienne, Steiner ajouta la notion de « production d'effets biologiques recherchés » [Prasad, 1999; Steiner *et al.*, 1997].

Même si ce concept a vu le jour il y a moins d'un demi-siècle, il a évolué rapidement grâce à la découverte de nouvelles applications et à la tenue d'études scientifiques rigoureuses qui ont permis d'asseoir les indications de la RCS, les approches cliniques et le développement technologique.

3.1 Principes généraux

Le principe de base de la RCS est la suppression d'un trouble fonctionnel ou la destruction de tissus malades par administration d'une forte dose de rayonnement très ciblée. Ce mode d'intervention permet de limiter l'irradiation à la cible (lésion cérébrale de petite taille) et d'épargner le tissu sain environnant le plus possible [Davey, 1999].

La neurochirurgie stéréotaxique est une technique d'irradiation externe. Elle comporte l'emploi d'un cadre stéréotaxique et d'un système d'imagerie à haute résolution comme la tomodensitométrie (TDM) ou l'imagerie par résonance magnétique (IRM). Les données recueillies sont transférées à un système de traitement de données numérisées qui permet le calcul précis des coordonnées et des caractéristiques de la cible ainsi que des doses de rayonnement nécessaires à la destruction de la lésion au moyen d'un appareil de radiothérapie extrêmement performant.

Les principaux types d'appareils utilisés en RCS varient selon la source de rayonnement et la mobilité de l'appareil par rapport au malade. Voici les principaux appareils employés :

- le cyclotron : accélérateur circulaire de particules lourdes chargées (protons et rayons alpha, p. ex.);
- l'accélérateur linéaire [Colombo et Francescon, 1998], qui peut être modifié [Friedman et Bova, 1989; Hakim *et al.*, 1998]. L'accélérateur linéaire modifié peut être adapté (par ajout d'accessoires à stéréotaxie) ou dédié. Il peut comprendre un collimateur unique ou multilames (p. ex., système Peacock®);

- le gamma knife : la tête du patient est positionnée dans l'appareil par réglage de ses coordonnées stéréotaxiques, et la cible intracrânienne coïncide avec le ou les isocentres.

On trouvera aux annexes A et B des renseignements supplémentaires qui permettent de comparer rapidement ces appareils ainsi que leurs avantages et inconvénients respectifs.

Sur le plan technique, la RCS constitue une importante solution de rechange aux nombreuses formes de traitement effractives de certains types de tumeurs cérébrales [Alexander et Loeffler, 1999; Loeffler et Lindquist, 1999]. Jumelé aux données obtenues par TDM ou IRM, l'emploi du cadre stéréotaxique permet de situer la tumeur avec précision et d'en suivre étroitement l'évolution. Comme nous le verrons dans ce document, le recours à la RCS dépend de nombreux paramètres, dont les suivants :

- le volume de la tumeur;
- la forme de la tumeur;
- le caractère envahissant de la tumeur;
- le siège de la tumeur;
- le type histologique de la tumeur;
- l'état clinique du patient.

La précision du traitement dépend de l'image lésionnelle obtenue, de la technique d'acquisition de l'image et de l'intégration de cette image à l'intervention thérapeutique.

Les principes sous-tendant la radiobiologie s'appliquent aussi à la RCS. Les répercussions biologiques de la RCS sont la destruction irréversible des tissus et la survenue tardive d'occlusions vasculaires. Tous les tissus (malades et sains) compris dans la cible sont détruits [Foote *et al.*, 1999]. Pour certaines indications, la destruction irréversible des tissus n'est pas une condition de l'efficacité du traitement [Grant et Woo, 1999; Harsh *et al.*, 1999].

3.2 Types d'appareils utilisés

3.2.1 Source unique fixe et patient mobile : le cyclotron

La protonthérapie est une forme de radiothérapie de haute précision fondée sur l'émission de particules lourdes chargées positivement, les protons. Les progrès technologiques touchant notamment la dosimétrie tridimensionnelle et les systèmes d'imagerie numérique (TDM et IRM) ont permis une utilisation plus répandue de la protonthérapie. Malgré que la protonthérapie ait permis de traiter plus de 20 000 patients dans le monde depuis son apparition, l'infrastructure très lourde (dont témoigne le schéma d'un appareil de protonthérapie à l'annexe C) qu'elle exige et son coût extrêmement élevé en rendent l'utilisation exceptionnelle.

La protonthérapie peut servir au traitement de toute tumeur radiosensible (non métastatique), notamment les tumeurs de l'encéphale et de la base du crâne, et surtout celles qui sont situées près d'organes (structures fonctionnelles) vulnérables ou vitaux.

Il existe actuellement onze installations de protonthérapie en Europe, dont deux sont en France et trois en Russie, cinq en Amérique du Nord, dont une est au Canada (Colombie-Britannique), deux au Japon et enfin une en Afrique du Sud.

Caractéristiques techniques

Le cyclotron associe un champ magnétique axial produit par des aimants et un champ électrique alternatif radial de haute fréquence compris entre

deux structures semi-annulaires appelés dés. Le faisceau de protons est obtenu par ionisation de particules d'hydrogène et accélération des protons par le champ magnétique produit par le cyclotron. Une fois l'énergie voulue atteinte, les protons sont modulés et émis sous forme de rayons.

On emploie plusieurs modèles de cyclotron en RCS. En règle générale, un cadre métallique circulaire est fixé sur la tête du patient (sous anesthésie locale). L'appareil est fixe et le patient tourne autour d'un point cible précis.

Dans le cas des protons, la dose de rayonnement administrée diminue avec le carré de la distance entre la cible et la source de rayonnement.

Mode d'action

Le principe de la protonthérapie est basé sur les propriétés des protons, qui découlent de la charge électrique et de la masse des particules (1836 fois plus élevée que celle de l'électron). Ces propriétés sont les suivantes : faible diffusion latérale, trajectoire précise qui est fonction de l'énergie des protons (jusqu'à 0,1 mm de précision), libération de l'énergie maximale en fin de trajectoire (cible), correspondant au pic de Bragg (figure 2 de l'annexe C). L'irradiation étant mieux ciblée, les lésions aux tissus traversés sont ainsi réduites au minimum [Kitchen, 1995; Lindquist *et al.*, 1991].

Les effets biologiques de la protonthérapie sont quantitativement et qualitativement comparables à ceux de la radiothérapie classique (efficacité biologique relative allant de 1,0 à 1,25).

Démarche thérapeutique

Voici les quatre étapes de l'intervention :

1) Localisation de la lésion par TDM. Il s'agit d'une étape importante car l'ensemble des images permet de cerner les diverses structures avec une grande précision (cibles, structures contiguës).
2) Planification du traitement et détermination de l'axe des faisceaux en vue d'optimiser l'efficacité du traitement.
3) Préparation d'un masque de contention personnalisé permettant d'immobiliser la tête du patient pendant tout le traitement.
4) Traitement : une dizaine de séances de courte durée (la mise en place du patient est plus longue) sont généralement nécessaires.

Dans notre comparaison des coûts des appareils utilisés en RCS, nous avons exclu le cyclotron (ce type d'appareil n'est pas commercialisé en série). Le coût d'acquisition et d'aménagement (de l'ordre de 12 millions de dollars), de même que les conditions physiques d'exploitation, rendent cette technologie inabordable dans le contexte de la présente étude.

3.2.2 Source unique mobile et patient mobile : l'accélérateur linéaire

Il s'agit d'une technologie où patient et source sont mobiles (figure 1 de l'annexe D). Cette double mobilité permet d'irradier un plus grand nombre de cibles [Karzmark, 1984; Podgorsak *et al.*, 1988]. L'accélérateur linéaire de particules émet donc les photons X dans le cadre de la radiothérapie dynamique. La RCS fait appel à deux types d'accélérateurs linéaires, l'accélérateur adapté ou modifié (par ajout d'accessoires spéciaux permettant l'utilisation partagée en radiothérapie classique et en RCS) et l'accélérateur dédié (entièrement réservé à la RCS). Il existe de nombreux modèles d'accélérateurs linéaires dont les plus récents sont équipés de collimateurs multilames tridimensionnels intégrés (figure 2 de l'annexe D).

Caractéristiques techniques

L'accélérateur linéaire est utilisé en arcthérapie, autrement dit dans l'émission d'un faisceau à haute énergie (de diamètre réglable) qui se déplace en arc de cercle, son centre de déplacement étant le centre du volume lésionnel ciblé, d'où la notion d'isocentre. Les mouvements mécaniques ainsi produits sont responsables d'imprécisions dans la dosimétrie spatiale, elle-même très complexe. L'énergie libérée par l'accélérateur linéaire varie suivant l'appareil et va de 4 à 18 millions d'électronvolts (MeV). Les premiers accélérateurs linéaires offraient une précision de l'ordre de 0,3 mm, qui excluait leur emploi dans le traitement des atteintes du tronc cérébral, du chiasma optique et des ventricules, sous peine d'altérer les tissus sains dans ces structures. Selon certains fabricants, les modifications apportées depuis permettraient d'atteindre une précision de 0,2 mm. Le chercheur Meeks et ses collaborateurs indiquent toutefois que les rapports d'études portant sur la modification des accélérateurs linéaires font état de résultats très variés [Meeks *et al.*, 1999].

Certains types d'accélérateurs linéaires sont pourvus de collimateurs multilames qui permettent d'orienter le faisceau avec plus de précision sur la cible tout en empêchant les rayons d'atteindre les tissus sains contigus; l'évaluation clinique de ce type d'appareil d'utilisation assez récente se pousuit.

Mode d'action

Comme la radiothérapie classique, la radiochirurgie à photons par accélérateur linéaire entraîne la destruction des cellules, l'arrêt de la croissance tumorale ou ses deux effets à la fois. En outre, on lui attribue un rôle dans l'oblitération progressive des vaisseaux de petit calibre.

Démarche thérapeutique

La RCS est considérée comme une intervention chirurgicale pendant laquelle le neurochirurgien est responsable non seulement de la mise en place du cadre stéréotaxique mais aussi du repérage anatomique des structures cibles. Généralement, le patient est suivi en consultation externe et fait l'objet d'une prémédication le jour de l'intervention. Voici les étapes de l'intervention pratiquée au moyen d'un accélérateur linéaire dédié :

1) Fixation du cadre de stéréotaxie sur la tête du patient (avec quatre petites vis) sous anesthésie locale; cette étape prend environ 20 minutes;
2) Repérage de la ou des cibles par IRM ou TDM;
3) Transfert des images par l'intermédiaire d'un réseau vers le système de calcul de la dosimétrie (plan de traitement);
4) Délimitation du volume de chaque cible : le volume cible circonscrit peut aussi être affiché en trois dimensions;
5) Détermination de la balistique du traitement : réalisation de séances d'arcthérapie (généralement de quatre à six) non coplanaires (par rotation de la table) qui convergent vers le centre de chacune des cibles; détermination de l'enveloppe isodose, qui correspond à 70 % de la dose administrée au centre de chaque cible et qui englobe parfaitement le volume cible;
6) Planification du traitement par une équipe multidisciplinaire (oncologue, physicien et neurochirurgien) : cette étape complexe prend souvent beaucoup de temps; le signal de début du traitement est donné conjointement par le physicien et l'oncologue; l'accélérateur linéaire fait plusieurs rotations autour de la tête du patient;

7) Une fois le traitement terminé, retrait du cadre stéréotaxique et, parfois, traitement local des points de fixation.

Si on utilise un accélérateur linéaire adapté, la préparation de l'équipement exige quelques étapes supplémentaires, dont l'ajout d'accessoires de stéréotaxie et la recalibration de l'appareil. Ces manipulations peuvent entraîner des problèmes de précision et supposent donc un contrôle de la qualité répété et rigoureux [Meeks *et al.*, 1999].

Le traitement au moyen de l'accélérateur linéaire peut varier quelque peu avec l'appareil employé et est lié étroitement à l'emploi de logiciels de dosimétrie et de systèmes de traitement d'images, autant de caractéristiques qui peuvent différer suivant les fabricants.

3.2.3 Source immobile et patient immobile : le gamma knife

Caractéristiques techniques

Les principales améliorations apportées au gamma knife visent essentiellement l'intégration d'un système de dosimétrie informatisé, qui, dans ses applications les plus performantes, permet de planifier la dose administrée en temps réel et en trois dimensions. Le gamma knife reste un instrument dédié quasi exclusivement aux interventions visant les structures cérébrales ou voisines du cerveau. Il est d'utilité optimale en présence de certaines anomalies et tumeurs cérébrales, et de quelques troubles d'origine cérébrale. Le gamma knife se caractérise par la mise en place d'un cadre stéréotaxique sur la tête du patient et l'émission des rayons par une source immobile (annexe E).

La particularité première du gamma knife est la multiplicité des sources de rayonnement. En effet, 201 sources de cobalt 60 fixes, réparties également sur un support hémisphérique émettent chacune un fin faisceau de rayons. On place la tête du patient de manière à ne traiter que les lésions situées dans le foyer cible. Cette configuration permet de faire converger tous les faisceaux sur une cible commune [Leksell, 1951; Leksell, 1971a]. Le diamètre des faisceaux et l'agencement des sources permettent d'optimiser l'intensité du rayonnement dirigé sur la cible (dose biologique efficace) tout en réduisant au minimum l'irradiation des tissus sains avoisinants. Le gamma knife permet de traiter des lésions touchant des structures vitales qui ne font pas plus de deux mm, comme les nerfs crâniens, le chiasma optique et le tronc cérébral, sans léser (théoriquement) les tissus sains.

Les nombreuses rapports d'études qui ont porté sur le gamma knife font état des avantages que cette technologie peut offrir, dont les suivants :

- possibilité d'utiliser des faisceaux de petit diamètre (de 4 à 8 mm) avec une précision de ciblage de l'ordre de 0,3 mm (au plan de la collimation mécanique). Toutefois, la précision d'ensemble dépend aussi du cadre stéréotaxique et de son positionnement ainsi que du processus d'imagerie. Le chercheur Ertl et ses collaborateurs ont mis au jour une précision globale de l'ordre du mm (0,72 mm ± 0,20 mm dans la direction de l'os temporal) dans le cadre d'une étude expérimentale sur les rayonnements émis par un appareil gamma knife (modèle B) [Ertl *et al.*, 1999]);
- possibilité d'intégrer un système d'imagerie à haute résolution favorisant la RCS;
- capacité d'irradier de nombreux isocentres facilement sans léser les structures vitales avoisinantes;

- production de modèles expérimentaux en radiobiologie;
- application d'une technique standard présente dans plusieurs centres à travers le monde, permettant la collecte de données et l'élaboration d'études multicentriques.

L'emploi du gamma knife et de son équivalent chinois, le *Rotating Gammu System*, repose sur les mêmes procédés techniques et la même source de rayonnement : un ciblage multisource et une irradiation sélective adaptée à la forme et au volume de la tumeur ou de la lésion. Ce type d'appareil permet de maximiser les doses de rayonnement, d'exposer la surface à traiter à des rayons d'intensité homogène et de réduire au minimum l'altération du tissu sain. Actuellement en cours d'évaluation, le gamma knife de modèle C est pourvu d'un système de réglage automatique des coordonnées (*Automatic Positioning System*), qui permet de mettre la tête du patient en position automatiquement suivant les coordonnées tridimensionnelles de la cible à atteindre acquises au moyen du scanneur.

Mode d'action

Théoriquement et suivant la nature des affections, les rayons émis par le gamma knife entraînent les effets suivants :

- destruction de l'ADN des cellules tumorales, interrompant la multiplication et la prolifération cellulaires, et entraînant la mort cellulaire;
- prolifération de l'endothélium donnant lieu à l'occlusion de ces vaisseaux malformés (endartérite oblitérante), donc à la destruction des anomalies structurelles (p. ex., malformations artérioveineuses);
- en présence de certaines affections, obtention d'une lésion cellulaire cérébrale entraînant la diminution de la sécrétion de neurotransmetteurs (p. ex., thalamotomie, pallidotomie dans certaines dyskinésies);
- réduction éventuelle, voire suppression, des impulsions nerveuses excessives responsables de syndromes douloureux (p. ex., névralgie du trijumeau) grâce à l'utilisation de faibles doses.

Démarche thérapeutique

L'intervention de RCS par gamma knife comprend les cinq étapes suivantes :

1) Mise en place d'un cadre stéréotaxique : après l'administration d'un sédatif léger au patient, le cadre est fixé sur la tête de ce dernier avec quatre vis. Cette étape réalisée sous anesthésie locale prend cinq minutes.
2) Imagerie numérique : une forme d'IRM sert à situer la cible par rapport au cadre stéréotaxique. On recourt à la TDM quand l'IRM est impossible (port de stimulateur cardiaque, etc.).
3) Élaboration d'un plan de traitement à partir de l'image numérisée de la lésion.
4) Installation du patient sur la table. Des écouteurs sont mis à la disposition du patient. Administration de la dose nécessaire sur 30 minutes ou plus, suivant la complexité du traitement et la radioactivité des sources (elle diminue avec le temps).
5) Retrait du cadre stéréotaxique et mise en place de pansements (généralement deux heures), puis mise sous observation du patient pendant quelques heures. Congé du patient dans la journée.

4

INDICATIONS

Les principales indications d'emploi de la RCS sont les lésions tumorales en général et neurologiques en particulier. De plus, on recourt périodiquement à la RCS en présence d'autres affections; toutefois, les résultats obtenus sont plus ou moins encourageants et ne sont publiés dans aucun rapport d'étude clinique comparative à répartition aléatoire. En présence de certains troubles mentaux comme les troubles obsessionnels compulsifs et l'épilepsie, la RCS demeure controversée. Actuellement, les nombreux rapports d'études portant sur ces affections font état de résultats variés. Ces études portent sur la comparaison entre la RCS et des techniques d'intervention standard (p. ex., thermochirurgie) ou, plus rarement, entre des appareils de RCS différents; d'autres se bornent à présenter des rapports de cas sur des démarches novatrices faisant appel à la radiochirurgie en présence d'affections réfractaires aux traitements standard.

Les principales affections visées par ces études sont les suivantes :

Lésions vasculaires :

- *malformations artérioveineuses;*
- *cavernomes cérébraux.*

Tumeurs intracrâniennes :

- *métastases cérébrales;*
- *tumeurs primitives :*
  - adénomes hypophysaires;
  - méningiomes;
  - neurinomes du nerf auditif;
  - neurinomes (schwannome du trijumeau);
  - tumeurs gliales;
  - hémangioblastomes;
  - tumeurs du glomus;
  - tumeurs pinéales;
  - craniopharyngiomes (de type extracérébral);
  - chordomes (de type extracérébral);
  - chondrosarcomes (de type extracérébral);
  - mélanomes de siège oculaire.

Autres troubles fonctionnels et douleurs réfractaires :

- *névralgies du trijumeau;*
- *maladie de Parkinson;*
- *épilepsie;*
- *certaines psychonévroses :*
  - troubles obsessionnels compulsifs.

4.1 Lésions vasculaires

Grâce à l'IRM, les malformations vasculaires non détectée par angiographie cérébrale ont pu être mises en évidence [Kida *et al.*, 1999]. Cet ensemble de lésions regroupe diverses entités comme les malformations caverneuses, les malformations artérioveineuses (MAV) thrombosées, les télangiectasies, etc. Ces lésions siègent souvent dans des régions particulièrement vulnérables comme le tronc cérébral et l'hypothalamus.

Fait à remarquer, la validité des études est faible, puisqu'il n'existe aucune étude comparative. Les études menées sont prospectives (suivi de cohorte), rétrospectives ou portent sur des séries de cas. Le tableau 1 résume les résultats des études examinées.

La majorité des rapports d'études ayant porté sur la RCS en présence de MAV cérébrales font état de l'efficacité de cette technique utilisée seule ou comme adjuvant à la résection chirurgicale [Chang *et al.*, 1998c], à l'embolisation endovasculaire [Paulsen *et al.*, 1999a; Paulsen *et al.*, 1999b] ou à un traitement plus complet associant embolisation et

résection. L'efficacité de la RCS (par accélérateur linéaire et gamma knife) est d'autant plus grande que les MAV sont peu volumineuses [Debus *et al.*, 1999].

Le traitement de prédilection des lésions situées en dehors des structures susmentionnées et des foyers d'épilepsie reste l'exérèse chirurgicale. Cependant, la RCS garde tout son intérêt dans les autres situations et permet de réduire considérablement la survenue d'hémorragie [Alexander *et al.*, 1995]. Aucun effet neuropsychologique sur les patients n'a été rapporté dans les résultats provisoires de l'étude menée par Blonder sur 10 patients présentant une MAV [Blonder *et al.*, 1999].

Même si le recours à la RCS en présence de MAV est répandu, on n'a pas encore établi de relation dose-effet optimale (dose-oblitération; dose-complication; dose-hémorragie). Lorsqu'on emploie un accélérateur linéaire pour traiter les MAV volumineuses, l'écart entre la dose de rayonnement efficace et celle qui cause des complications est très mince. Cependant, trois des quatre modèles d'analyse des relations dose-oblitération utilisés dans le cadre du traitement des MAV par RCS et étudiés par Karlsson ont donné des résultats satisfaisants dans la prédiction du nombre total d'oblitérations [Karlsson *et al.*, 1999]. Dans deux de ces trois modèles, la précision de la prédiction de la probabilité de l'oblitération dépendait du volume de la MAV et de la dose. Seul un modèle générait cette prédiction indépendamment de ces deux paramètres et des autres étudiés sauf dans le cas d'une dose administrée à la périphérie de la MAV.

4.2 Tumeurs cérébrales

4.2.1 Métastases cérébrales

Les tumeurs cérébrales et, en particulier, les métastases cérébrales figurent parmi les premières affections visées par la RCS. Cependant, la majorité des études portent sur des patients n'ayant pas plus de deux métastases, et le recours à la RCS reste assez limité en présence de tumeurs malignes primitives. Cette situation est due au caractère souvent envahissant des tumeurs malignes, qui exige un traitement plus approprié (radiothérapie classique fractionnée).

Près de 50 % des patients atteints de cancer auront des métastases cérébrales; dans le tiers des cas, ces métastases entraînent des symptômes neurologiques. Les métastases cérébrales sont les plus fréquentes des tumeurs intracérébrales. Même si les chiffres varient suivant les auteurs, on évalue l'incidence annuelle des métastases cérébrales à près de 12 cas par tranche de 100 000 habitants [Kehrli, 1999] (tableau G1a de l'annexe G). L'évolution des métastases siégeant dans le SNC entraîne la mort dans un nombre appréciable de cas. Le chercheur Young fait état d'une mortalité de plus de 50 % chez les patients traités par radiothérapie classique [Young *et al.*, 1995].

Tableau 1

Résultats des études portant sur diverses formes de traitement des lésions vasculaires par RCS

Auteurs	Type d'étude	Type de RCS	Nbre de patients (type de lésions)	Antécédents de traitement	Durée moyenne du suivi (en mois)	Doses (Gy)	Efficacité du traitement	Complications	Conclusions des auteurs
Kondziolka *et al.* 1995	Série de cas	GK	47 (cavernomes)	n.p.	43 (de 4 à 77)	16	Réduction significative du nombre d'hémorragies	Détérioration neurologique : 26 %	Traitement efficace Complications souvent modérées et cédant au traitement médical
Young *et al.* 1997	Rétrospective	Accélérateur linéaire	50 (MAV)	Chirurgie : 3 Embolisation : 17 Embolisation et chirurgie : 6	50	de 12 à 25	Oblitérations (31/45)	Crises d'épilepsie (1) Détérioration de la mémoire (1)	Traitement efficace
Amin-Hanjani *et al.* 1998	Série de cas	Prothonthérapie	95 (cavernomes)	n.p.	64 (de 4 à 148)	de 15 à 16,5	• Réduction significative du taux d'hémorragie • Maîtrise plus grande des convulsions	Incidence de déficit neurologique permanent : 16 % Taux de mortalité : 3 %	Traitement efficace, mais risque de complication et d'une progression continue de la lésion
Chang *et al.* 1998	Série de cas	Ions d'hélium (47) Accélérateur linéaire (10)	57 (malformations vasculaires non détectées par angiographie)	n.p.	90 (de 9 à 164)	18 (de 7 à 40)	Réduction significative du taux annuel d'hémorragie mesuré 3 ans après l'intervention	10,5 % [(6/57, soit œdème (2), nécrose (1) et convulsions accrues (1)]	Traitement efficace
Miyawaki *et al.* 1999	Rétrospective	Accélérateur linéaire	73 (MAV)	Chirurgie : 10 Embolisation : 43 RCS : 2	Médiane : 72 (pour 46 sujets avec critères d'efficacité atteints) Médiane : 71 (de 39 à 93) (pour 27 sujets avec critères non atteints)	16 (de 10 à 22)	Oblitérations 28/60	• Immédiates : 16 % • Tardives : 49 % • 13 patients sur 73 ont eu besoin d'un traitement médical ou chirurgical	Pour optimiser l'innocuité et l'efficacité d'emploi, il faut bien choisir les candidats, veiller à la précision des images numériques et de la dosimétrie, et assurer un suivi soutenu.

MAV : malformation artérioveineuse, GK : gamma knife; n.p. : non précisé.

Il existe une grande hétérogénéité dans les études. La majorité des études sont en fait des rapports de cas où les critères d'inclusion ne sont pas définis avec précision. Le contrôle de la qualité ou le processus de validation manque parfois de rigueur méthodologique [Auchter *et al.*, 1996; Boyd et Mehta, 1999; Breneman *et al.*, 1997]. On trouvera une description des études examinées au tableau 2.

Les premiers résultats d'études ayant porté sur le traitement des métastases cérébrales par RCS au moyen d'un accélérateur linéaire dédié chez 12 patients ont été rapportés par le chercheur Sturm et ses collaborateurs et étaient encourageants; la RCS a entraîné le ralentissement de l'évolution de la tumeur et la réduction du volume tumoral. Les auteurs avaient proposé la RCS comme traitement de prédilection des métastases inopérables et radiorésistantes.

Depuis, on a mené de nombreux travaux [Kihlstrom *et al.*, 1993; Alexander *et al.*, 1995; Valentino, 1995; Joseph *et al.*, 1996; Kim *et al.*, 1997; Shiau *et al.*, 1997; Foote *et al.*, 1999] (tableau 2) dont les résultats étayent les premières observations. En effet, on est parvenu à maîtriser l'évolution tumorale dans 80 % des cas (de 25 à 97 %) et à obtenir un taux de survie appréciable chez les patients (de 6 à 15 mois) selon la revue réalisée par Boyd et Mehta regroupant 21 séries de cas, 1783 patients et plus de 2724 lésions [Boyd et Mehta, 1999]. Selon cette revue, les facteurs déterminants de l'efficacité de la RCS sont les suivants : âge (inférieur à 60 ans), indice de Karnofsky (supérieur à 70), maîtrise de la tumeur primitive, siège unique (cerveau) et nombre de métastases (inférieur à 3). Très peu d'études ont porté sur le traitement des métastases multiples (généralement de deux à quatre métastases) par RCS. Les résultats de ces rares études confirment l'utilité éventuelle de la RCS dans le traitement des métastases cérébrales multiples.

- Associée aux traitements standard ou à la chirurgie, la RCS est efficace et entraîne une diminution de la morbidité [Jokura *et al.*, 1994; Mori *et al.*, 1998; Muacevic *et al.*, 1999; Vecht *et al.*, 1993]. Le chercheur Grob et ses collègues font remarquer l'amélioration de la qualité de la vie chez les patients traités par RCS (indice de Karnofsky de 80 %) [Grob *et al.*, 1998].
- La RCS pourrait être une solution de rechange dans le traitement des tumeurs de siège critique, voire une démarche de première intention en présence de métastases cérébrales radiorésistantes [Feuvret *et al.*, 1999].
- La RCS peut être une solution de rechange efficace dans le traitement des petites tumeurs et des tumeurs résiduelles ou réapparaissant après la chirurgie ainsi que dans la préservation de l'intégrité des nerfs crâniens.
- Bien qu'on ait peu d'information à ce sujet, la RCS pourrait être utile dans le traitement des tumeurs cérébrales chez l'enfant [Edwards-Brown et Jakacki, 1999].
- La RCS offre un rapport coût-efficacité plus avantageux que la chirurgie en ce qui a trait aux métastases siégeant dans le SNC [Loeffler *et al.*, 1999].

Le *Radiation Therapy Oncology Group* (RTOG) de Philadelphie a évalué la dose maximale de rayonnement administrée en une seule fois chez 102 patients déjà traités auparavant par radiothérapie classique et chez qui la tumeur cérébrale primaire ou les métastases étaient réapparues. Les participants recrutés dans 16 institutions ont été traités entre 1990 et 1993. Dans leur conclusion, les auteurs

font remarquer que les deux variables suivantes sont associées à la survenue de manifestations de neurotoxicité [Shaw *et al.*, 1996] :

- le volume de la cible, lorsqu'il est supérieur à 8200 mm^3;
- le rapport dose maximale-dose prescrite : quand le rapport entre la dose maximale absorbée par une tumeur de volume donné et la dose prescrite est égal ou supérieur à 2, il renseigne sur l'hétérogénéité de la dose de rayonnement qui atteint la cible. Les doses utilisées variaient avec le groupe de traitement et la technologie appliquée (répartition en trois groupes suivant le volume de la tumeur). D'autres auteurs, dont Nedzi [Nedzi *et al.*, 1991], ont fait état d'une telle relation entre la neurotoxicité et l'hétérogénéité de la dose absorbée.

Dans son rapport, le RTOG note qu'on observe la même hétérogénéité quand le traitement ne vise qu'un seul isocentre et que dans le cadre de cette étude, la majorité des traitements à isocentre unique ont été administrés au moyen d'un accélérateur linéaire. Néanmoins, ce constat ne permet pas de conclure à la supériorité d'une technologie sur une autre, et d'autres résultats vont dans le même sens [Engenhart *et al.*, 1993].

En conclusion, les résultats des études qui portaient sur les métastases cérébrales appuient tous l'innocuité et l'efficacité de la RCS dans certains cas bien choisis. Le principal avantage de cette forme de traitement sur la radiothérapie classique est l'amélioration de la qualité de la vie des patients. Cependant, il faudra attendre les résultats des études à répartition aléatoire pour conclure de façon catégorique à l'efficacité de la RCS en présence de ce type de tumeurs. Par ailleurs, la RCS n'est toujours pas une forme appropriée de traitement adjuvant à la radiothérapie classique du cerveau chez les patients atteints de cancer généralisé évolutif.

Les atouts du gamma knife dans le traitement des métastases cérébrales ne sont pas liés à l'efficacité biologique mais plutôt aux aspects technique et pratique. En effet, il est plus facile de traiter plusieurs cibles au moyen du gamma knife. En revanche, l'irradiation de plusieurs isocentres au moyen d'un accélérateur linéaire adapté reste une intervention relativement complexe [Ganz *et al.*, 1991]. Les complications secondaires à l'utilisation du gamma knife sont rares voire nulles. Cependant, les nouvelles générations d'accélérateurs linéaires dédiés (micro-multilames) semblent avoir des caractéristiques et une précision assez proches de celles du gamma knife [Rand *et al.*, 1995; Kida *et al.*, 1995; Alexander *et al.*, 1995].

Tableau 2
Résultats des études portant sur la RCS des métastases cérébrales

Auteurs	Type d'étude	Type de RCS	Durée du suivi	Nbre de patients	Nbre de métastases	Antécédents de radiothérapie (% des sujets)	Doses (en Gy)	Maîtrise de la tumeur	Complications	Nbre de morts cérébrales	Conclusions des auteurs
Alexander *et al.* 1995	Rétrospective	Accélérateur linéaire	26 mois (médiane)	248	421	100	15 (médiane)	85 % (1 an) 65 % (2 ans)	n.p.*	n.p.	RCS aussi efficace que la chirurgie
Auchter *et al.* 1996	Prospective multicentrique	Accélérateur linéaire	28 mois	122	122	100	17 (de 10 à 27)	86 %		35	RCS comparable à la radiothérapie externe et à la chirurgie (voire supérieure quant à la survie). Résultats controversés du fait d'un certain biais relativement à l'échantillonnage, à la méthodologie, à la durée du suivi et aux paramètres étudiés.
Breneman *et al.* 1997	Suivi de cohorte	Accélérateur linéaire	n.p.	84	177	96	16 (de 10 à 22)	25 %	7^4, 2^5	8	RCS comparable à la chirurgie et supérieure à la radiothérapie externe. RCS efficace avec métastases récurrentes.
Flickinger *et al.* 1994	Suivi de cohorte	GK	7 mois (médiane)	116	116	56	17,5 (de 8 à 30)	85 %	4^1, 1^2, 3^3	0	RCS efficace en présence de métastase cérébrale unique
Foote *et al.* 1999	Suivi de cohorte	Accélérateur linéaire	16 mois	166	n.p.	> 90	15 (de 10 à 17,5)	86 %	8^2	n.p.	RCS efficace
Joseph *et al.* 1996	Suivi de cohorte	Accélérateur linéaire	de 8 à 50 mois	120	189	83	26,6 (de 10 à 35)	96 %	20^2	25	RCS aussi efficace que la chirurgie. En cas de métastases multiples (plus de 3), RCS aussi efficace que la radiothérapie externe.

Tableau 2

Résultats des études portant sur la RCS des métastases cérébrales (suite)

Auteurs	Type d'étude	Type de RCS	Durée du suivi	Nbre de patients	Nbre de métastases	Antécédents de radiothérapie (% des sujets)	Doses (en Gy)	Maîtrise de la tumeur	Complications	Nbre de morts cérébrales	Conclusions des auteurs
Kihlström *et al.* 1993	Rétrospective	GK	Supérieure à 1 an	160	235	n.p.	27 (de 10 à 56)	94% (66% en 3 à 6 mois)	9[1]; 4[2].	16	GK plus efficace que la chirurgie et la radiothérapie externe. Moins de complications.
Kim *et al.* 1997	Rétrospective	GK	8 mois (moyenne avec maximun de 60 mois)	77	115	92	16 (de 10 à 22,5)	88%	2[1]; 1[2]; 2[3]	15	RCS efficace, causant peu de complications.
Mori *et al.* 1998	Rétrospective	GK	11 mois (de 0,5 à 56 mois)	35	52	80	17 (de 13 à 20)	90%	1[2]	4	Efficacité de la RCS et amélioration de la qualité de la vie.
Shiau *et al.* 1997	Rétrospective	GK	12 mois	100	219	83	18,5 (de 10 à 22)	77% (1 an)	2[2]	n.p.	Influence déterminante de la relation dose-effet sur les résultats du traitement.
Valentino 1995	Rétrospective	Accélérateur linéaire	de 2 à 8 ans	139	139	0	50 (de 15 à 80)	92%	n.p.	n.p.	• Pas de prédiction sur l'efficacité du traitement suivant le nombre de métastases. • Pas de différence significative quant à la survie des malades ayant au moins 2 tumeurs.
Young *et al.* 1995	Suivi de cohorte	GK	de 5 à 17 mois	107	288	100	21 (de 10 à 40)	91%	4[1]; 1[3]	6	Efficacité comparable à la chirurgie et meilleure qualité de la vie.

1. Œdème; 2. Radionécrose; 3. Hémorragie; 4. Crises d'épilepsie, œdème; 5. Radionécrose exigeant une réintervention; 6. Atteinte des nerfs crâniens.

*n.p. : non précisé; GK : gamma knife.

4.2.2 Tumeurs hypophysaires

Grâce aux progrès accomplis en microchirurgie et à l'amélioration des techniques d'abord (transphénoïdal), la neurochirurgie reste le traitement de prédilection de l'adénome hypophysaire. Le taux de récurrence est généralement faible dans les 5 à 10 ans suivant l'exérèse chirurgicale complète, et la fréquence de complications graves (p. ex., perte de liquide céphalorachidien, méningite, diabète insipide permanent ou encore hypopituitarisme) est de l'ordre de 10 %. Les meilleurs résultats sont obtenus dans les centres spécialisés les plus expérimentés dans l'exérèse chirurgicale des microadénomes sécrétants (faible taux de récurrence et [ou] de complications). On note cependant que, même dans ces centres, le taux seuil d'hormone de croissance considéré satisfaisant n'est pas atteint (pour 15 à 20 % des microadénomes et 40 à 50 % des macroadénomes). Le traitement adjuvant se révèle souvent nécessaire (radiothérapie ou traitement médical) [Clayton *et al.*, 1999].

Actuellement, certaines formes de radiothérapie semblent être de bonnes solutions de rechange pour les patients qui ne peuvent pas se prêter à une intervention chirurgicale et dans le traitement des tumeurs réfractaires à la chirurgie.

Bon nombre de rapports d'études font état de l'efficacité de la radiothérapie classique dans le traitement de l'adénome hypophysaire; la dose moyenne généralement administrée est de 45 Gy (fractionnée en 25 doses de 1,8 Gy/j) et offre, avec le temps, une bonne efficacité (maîtrise de la tumeur dans 90 % des cas) [McCollough *et al.*, 1991; McCord *et al.*, 1997; Sheline et Tyrell, 1984; Tsang *et al.*, 1996]. Cependant, comme la tumeur met relativement beaucoup de temps à réagir à cette forme de traitement et que le délai d'apparition des effets secondaires ou des complications immédiates ou tardives complique le suivi [Eastman *et al.*, 1979], la radiothérapie classique est d'utilité limitée contre ce groupe de tumeurs [Edmonds *et al.*, 1972; Estrada *et al.*, 1997; Pistenma *et al.*, 1976; Sheline et Tyrell, 1984; Tsang *et al.*, 1996]

D'après les rares résultats d'études publiés, le recours à la RCS au moyen d'un accélérateur de particules de protons, du gamma knife ou d'un accélérateur linéaire dans le traitement de l'adénome hypophysaire entraîne la stabilisation voire la diminution de la sécrétion hormonale à moyen ou à long terme [Fabrikant *et al.*, 1992]. Les principales études examinées sont résumées au tableau 3.

Dans le cadre d'une étude comparative portant sur le traitement de tumeurs hypophysaires (en particulier prolactinomes et maladie de Cushing), le chercheur McCord et ses collaborateurs font état d'un taux de maîtrise de la tumeur (réduction du volume tumoral et de la sécrétion hormonale) avoisinant les 90 % [McCord *et al.*, 1997]. Les autres études n'ont pas permis d'arriver à des conclusions définitives [Kjellberg et Abbe, 1988; Lunsford *et al.*, 1995] ou ont donné des résultats peu encourageants (p. ex., syndrome de Nelson) [Voges *et al.*, 1996].

Dans la majorité des cas étudiés, la RCS reste une forme de traitement adjuvant à l'exérèse chirurgicale des tumeurs hypophysaires. Les lésions envahissantes de la dure-mère et de l'os, caractérisées par un taux élevé de récurrence, font partie des indications de la RCS [Laws et Vance, 1999].

Les complications dues à la RCS sont rares [Landolt *et al.*, 1998] et le plus souvent tributaires de la nature même de la tumeur. Les divers types de complications vont de l'hypopituitarisme (de 0 à 55 % des cas) à la baisse de l'acuité visuelle (de 1 à 39 % des cas). La diminution de fréquence de ces complications est liée à l'augmentation de la qualité des images

médicales et des doses de rayonnement administrées [Coffey et Lunsford, 1990; Degerblad *et al.*, 1986; Kjellberg et Abbe, 1988; Levy *et al.*, 1991; Rocher *et al.*, 1995; Rähn *et al.*, 1991; Thoren *et al.*, 1991]. Les lésions hypothalamiques rapportées sont parfois graves (syndrome hypothalamique malin [Voges *et al.*, 1996]), voire mortelles [Lunsford *et al.*, 1995].

Les problèmes méthodologiques (p. ex., diversité des critères biologiques de guérison) et les résultats contradictoires obtenus par divers auteurs ont contribué à créer une certaine confusion quant à l'utilité de la RCS dans le traitement des adénomes hypophysaires réfractaires à la radiothérapie (acromégalie, maladie de Cushing, prolactinome). Les points suivants sont dignes de mention :

- La validité des conclusions est limitée par le faible nombre de patients admis à la plupart des études.
- Le délai de réponse tumorale à la radiothérapie est lié aux caractéristiques hormonales et anatomiques de la tumeur.
- L'efficacité de la RCS contre les tumeurs hypophysaires et l'apparition d'effets secondaires restent controversées. On recourt encore peu à la RCS en présence d'adénome hypophysaire, surtout si les structures optiques ne sont pas visibles [Ganz *et al.*, 1993]. L'utilisation du gamma knife (à des doses inférieures à 10 Gy) en présence de tumeurs envahissantes du sinus caverneux rend le traitement éventuellement plus sûr pour les structures optiques. Cependant, il faudra mener un suivi de plus longue durée pour évaluer l'efficacité du traitement, ses effets sur les fonctions physiologiques et les complications qu'il entraîne [Jackson et Norén, 1999].
- D'autres contraintes relatives à la RCS visent la reprise du traitement. Par exemple, l'exposition du chiasma optique à une dose de 8 Gy se traduit par une baisse de l'acuité visuelle.
- L'utilisation de l'accélérateur linéaire dans le traitement des adénomes hypophysaires revêt certaines difficultés en raison des exigences de recalibration de l'appareil, qui relèvent à la fois de l'homme (p. ex., collaboration du malade, expérience de l'opérateur) et du matériel (exigences intrinsèques à l'appareil) [Nataf *et al.*, 1998]. Les nouvelles générations d'accélérateurs linéaires dédiés offriraient une performance technique comparable à celle du gamma knife.

Conclusions

- Même s'il semble théoriquement préférable de traiter les adénomes hypophysaires par RCS (et plus particulièrement au moyen du gamma knife), on recourt dans la majorité des cas à l'exérèse chirurgicale (microchirurgie d'abord transphénoïdal). Contrairement à la RCS, l'exérèse chirurgicale permet de corriger rapidement l'hypersécrétion hormonale.
- Même si, pour la majorité des études, les résultats du suivi de longue durée n'ont pas encore été diffusés (le délai nécessaire à l'évaluation de l'efficacité d'un traitement est long et dépend de la nature de la tumeur : il est de 3 à 4 ans en cas d'acromégalie, de 2 à 2,5 ans en cas de syndrome de Cushing), il semble que la RCS entraînerait moins de complications que la radiothérapie classique.
- Les progrès accomplis en RCS laissent également présager une amélioration considérable de l'état de santé des porteurs de

telles tumeurs, en raison notamment de l'efficacité de la RCS quant à la réduction de l'hypersécrétion hormonale. À cet égard, le gamma knife est d'action plus rapide que la radiothérapie classique.

- Le gamma knife est d'emploi efficace dans le traitement des tumeurs hypophysaires réfractaires aux traitements chirurgicaux consécutifs à la radiothérapie classique ainsi que dans celui des microadénomes ou des tumeurs sellaires non compressives, quand le patient refuse la chirurgie ou que l'abord transphénoidal n'est pas possible.
- Pour ce qui est de la comparaison entre l'accélérateur linéaire et le gamma knife, aucune donnée scientifique ne permet à ce jour d'étayer la supériorité de l'un ou l'autre de ces appareils. Le choix de la forme de radiothérapie (accélérateur linéaire, gamma knife, radiothérapie classique) dépend de plusieurs facteurs dont les principaux sont la taille, le volume et le siège de la tumeur principale. De plus, il semblerait que certaines formes de radiothérapie soient plus appropriées à des types particuliers d'adénomes hypophysaires et de craniopharyngiomes. Quelques publications font état de l'efficacité de la radiochirurgie par gamma knife dans le traitement des craniopharyngiomes résiduels ou récurrents après le traitement chirurgical.

Tableau 3

Résultats des études portant sur la RCS des tumeurs hypophysaires

Auteurs	Type d'étude	Type de RCS	Antécédents de traitement chirurgical	Durée du suivi	Nbre de patients	Types de tumeurs	Doses (en Gy)	Guérison ou amélioration/ maîtrise de la tumeur	Conclusions des auteurs
Fabrikant *et al.* 1992	Série de cas	Ions d'hélium	20 %	de 1 à 30 ans	318	S	de 30 à 50	• La plupart (guérison) Baisse du taux de STH de 70 % après 1 an pour la majorité des tumeurs.	Aucun commentaire
			?	de 1 à 30 ans	34	NS	?	• La grande majorité (maîtrise)	
Kjellberg et Abbe 1988	Série de cas	Protonthérapie	?	de 1 à 25 ans	551	S	de 40 à 150	93 % (guérison)	Aucun commentaire
			?	de 1 à 25 ans	154	NS	de 10 à 70	près de la totalité	
Lunsford *et al.* 1995	Série de cas	GK	82 %	de 3 à 72 mois	14	S	de 10 à 30	64 % (guérison) 95 % (maîtrise)	Le gamma knife apparaît comme un traitement efficace (de rechange ou adjuvant).
			?	de 3 à 72 mois	12	NS	de 10 à 30	95 % (maîtrise)	
Rocher *et al.* 1995	Série de cas	Accélérateur linéaire	100 %	de 9 à 31 mois	6	S	20	67 % (guérison ou amélioration) 81 % (maîtrise)	L'utilisation et l'efficacité de l'accélérateur linéaire dépendent du type et de la nature de la tumeur.
			100 %	de 9 à 31 mois	15	NS	20	81 % (maîtrise)?	
Thoren *et al.* 1991	Série de cas	GK	62 %	de 1 à 21 ans	21	S	de 70 à 100	38 %	L'utilisation et l'efficacité de l'accélérateur linéaire dépendent du type et de la nature de la tumeur
			0 %						
Voges *et al.* 1996	Série de cas	Accélérateur linéaire	94 %	de 8 à 40 mois	12	S	de 8 à 20	50 % (maîtrise) Baisse du taux de STH de 17 à 5 µg/L	Efficacité de l'accélérateur linéaire. La dose efficace dépend du type de tumeur.
			?	de 8 à 40 mois	4	NS	de 8 à 20	100 %	

GK : gamma knife; S : tumeurs sécrétantes; NS : tumeurs hypophysaires non sécrétantes; STH : hormone de croissance.

4.2.3 Méningiomes

Les méningiomes sont des tumeurs bénignes d'évolution lente, généralement non envahissantes, qui se développent à partir de cellules arachnoïdiennes, exceptionnellement de cellules méningées ectopiques (méningiomes intraventriculaires). Ils constituent environ 20 % de toutes les tumeurs cérébrales primitives. Plus fréquents chez l'adulte, les méningiomes frappent deux fois plus de femmes que d'hommes. Leur tableau clinique est varié (hémiparésie, convulsions, baisse de l'acuité visuelle, aphasie, etc.) et dépend du siège de la tumeur. L'exérèse chirurgicale des méningiomes situés à la base du crâne (sinus caverneux, sphénoïde) reste une intervention très délicate [Al-Mefty *et al.*, 1988; Black, 1993; Modan *et al.*, 1974].

Même si les améliorations apportées à la démarche neurochirurgicale ont permis de faire passer la mortalité sous la barre des 10 %, le nombre de complications postopératoires reste élevé. Il en va de même pour la fréquence de récurrence, qui reste élevée à cause du caractère peu accessible de la tumeur et de sa contiguïté avec certaines structures vulnérables du cerveau (fréquence d'environ 10 % sur 10 ans, pouvant atteindre 50 % en cas d'exérèse incomplète) [Adegbite *et al.*, 1983; Al-Mefty *et al.*, 1988]. Le recours à la radiothérapie d'appoint ou adjuvante à l'exérèse incomplète a permis d'améliorer ces résultats [Barbaro *et al.*, 1987; Condra *et al.*, 1997; Goldsmith *et al.*, 1994; Mesic *et al.*, 1986; Petty *et al.*, 1985; Solan et Kramer, 1985; Taylor *et al.*, 1988]. Dans un premier temps, la radiothérapie classique s'est révélée relativement efficace [Busse, 1991] mais également d'utilité limitée [Black, 1993]. Ensuite, la RCS est venue compléter et améliorer le traitement du méningiome et la prévention des complications liées à la radiothérapie.

D'après les résultats d'études portant sur l'emploi du gamma knife en présence de méningiomes, la RCS par gamma knife se compare aux traitements standard (chirurgie et radiothérapie classique, seules ou associées) et se traduit par une maîtrise de la croissance tumorale se situant entre 87 et 100 % et une amélioration de l'état fonctionnel allant de 87 à 92 % [Kondziolka *et al.*, 1999; Kurita *et al.*, 1997; Pendl *et al.*, 1997; Steiner *et al.*, 1997; Subach *et al.*, 1998]. La RCS étant moins toxique que la radiothérapie classique, elle convient mieux au traitement des méningiomes des sinus caverneux et de la base du crâne [Liscak *et al.*, 1999a; Maguire *et al.*, 1999; Morita *et al.*, 1999]. Elle n'est cependant pas sans risque et peut entraîner notamment l'apparition de neuropathies si les doses administrées sont supérieures à 19 Gy (supérieures à 10 Gy dans le cas des complications ophtalmiques dues à l'atteinte du nerf optique) [Kurita *et al.*, 1997; Morita *et al.*, 1999; Subach *et al.*, 1998]. Les résultats à long terme restent cependant peu nombreux.

Les résultats d'études portant sur le traitement du méningiome au moyen de l'accélérateur linéaire sont semblables à ceux qu'on a obtenus avec le gamma knife (tableau 4) [Chang et Adler, 1997; Colombo et Francescon, 1998; Hakim *et al.*, 1998; Valentino *et al.*, 1993]. Les doses de rayonnement administrées varient entre 10 et 45 Gy selon les études [Shafron *et al.*, 1999; Valentino *et al.*, 1993]. La maîtrise de la progression tumorale oscille entre 89 et 98 % pendant le suivi allant de 23 à 48 mois. Les résultats obtenus dépendent le plus souvent des caractéristiques de la lésion, de son siège (base du crâne, convexité du cerveau, etc.), du traitement adjuvant et de l'expérience de l'équipe en charge du traitement. Le traitement du méningiome par RCS semble efficace à long terme [Debus *et al.*, 1999].

Mis à part l'étude menée par le chercheur Engenhart et ses collaborateurs [Engenhart *et al.*, 1990], qui a relevé de graves complications secondaires à l'administration de fortes doses de rayonnement, les complications observées sont le plus souvent transitoires [Colombo et Francescon, 1998; Hakim *et al.*, 1998; Valentino *et al.*, 1993]. Cependant, des lésions graves (radionécrose liée à un œdème péritumoral symptomatique) et des décès ont été rapportés (RCS par accélérateur linéaire) [Chang *et al.*, 1998a; Hakim *et al.*, 1998].

L'amélioration de l'imagerie numérique a permis de mieux suivre l'évolution post-thérapeutique des tumeurs et de mieux évaluer l'efficacité des diverses formes de traitement, notamment l'exérèse partielle, l'exérèse totale et l'exérèse partielle associée à la radiothérapie, à la RCS ou à ces deux interventions à la fois.

En conclusion et à la lumière des résultats d'études offrant toutefois un faible niveau de preuves (séries de cas), on peut dégager les points suivants :

- Le traitement optimal du méningiome intracrânien suppose l'exérèse complète de la tumeur et de la partie atteinte de la dure-mère [Kondziolka *et al.*, 1999b]. Ce type de traitement est possible chez un certain nombre de patients, mais dans quelques cas, le siège de la tumeur (base du crâne) et sa proximité de structures particulièrement délicates interdisent l'exérèse complète ou exposent le patient à des risques importants (troubles neurologiques graves).
- La RCS (par accélérateur linéaire et gamma knife) apparaît sûre et généralement efficace dans la maîtrise du méningiome. Cependant, les études indiquent que les résultats dépendent des caractéristiques de la tumeur (localisation, volume).
- Le traitement du méningiome dépend de nombreux facteurs, dont la nature et le siège de la tumeur, ainsi que l'expérience de l'équipe d'intervention.
- Le méningiome malin nécessite tout de même une démarche thérapeutique pouvant inclure l'exérèse, la radiothérapie classique et la radiothérapie stéréotaxique.

Tableau 4
Résultats des études portant sur la RCS des méningiomes

Auteurs	Type d'étude	Type de RCS	Antécédents de traitement	Durée moyenne du suivi	Nbre de patients	Doses (en Gy)	Maîtrise de la tumeur (% de cas)	Conclusions des auteurs
Chang *et al.* 1997	Série de cas	Accél. linéaire	Chirurgie : 38 Radiothérapie : 5	48 mois (de 17 à 81)	55	18,3 (de 12 à 25)	98 %	Deux cas de radionécrose
Colombo *et al.* 1998	Série de cas	Accél. linéaire	Chirurgie : 47	33 mois (de 4 à 144)	15	22,3 (de 18 à 26)	75 % (à 8 ans)	Deux cas de baisse de l'acuité visuelle (lié à la proximité de la tumeur et du chiasma optique)
Engerhardt *et al.* 1990	Série de cas	Accél. linéaire adapté	Chirurgie : 13	40 mois (de 1 à 60)	17	29 (de 8 à 40)	100 %	Quatre cas de complications dont un décès lié à la RCS
Hakim *et al.* 1998	Série de cas	Accél. linéaire dédié	Chirurgie : 105 Radiothérapie : 15	31 mois (de 1 à 80)	127	15 (de 9 à 20)	89 % (à 5 ans)	Étude portant sur l'ensemble des méningiomes, y compris les méningiomes malins
Shafron *et al.* 1999	Série de cas	Accél. linéaire dédié	Chirurgie : 32 Radiothérapie : 1	23 mois (de 2 à 88)	70 (76 tumeurs)	12,7 (de 10 à 20)	Sur 48 lésions (suivi d'au moins 1 an) : réduction de volume : 21/48 (44 %); absence de changement : 27/48 (56 %)	Deux cas de complications neurologiques. Suivi de plus longue durée recommandé en vue d'évaluer plus complètement l'efficacité de la RCS en présence de méningiome
Kurita *et al.* 1997	Série de cas	GK	Chirurgie : 15	34,8 mois (de 6 à 72)	25	17 (de 12 à 22,5)	86 % (à 5 ans)	Six cas de complications dont un déficit neurologique permanent
Pendl *et al.* 1997	Série de cas	GK	Chirurgie : 53	18,5 mois (de 6 à 46)	78	13,8 (de 7 à 25)	96 %	Efficacité d'emploi du gamma knife
Steiner *et al.* 1997	Série de cas	GK	Chirurgie : 104	de 12 à 72 mois	151	14 (de 10 à 20)	89 %	Efficacité d'emploi du gamma knife
Subach *et al.* 1998	Série de cas	GK	Chirurgie : 39 Radiothérapie : 7	24 mois (de 4 à 95)	62	15 (de 11 à 20)	87 % (à 8 ans)	Cinq cas de complications dont trois atteintes neurologiques permanentes
Valentino *et al.* 1993	Série de cas	Accél. linéaire[1]	Chirurgie : 38	48 mois (de 30 à 96)	72	37 (de 1 à 4 fractions)	94 %	Efficacité de la radiothérapie en conditions stéréotaxiques (accélérateur linéaire) contre les méningiomes

1. Radiothérapie en conditions stéréotaxiques; Accél. : accélérateur; GK : gamma knife.

4.2.4 Schwannomes vestibulaires

Les schwannomes vestibulaires (SV), ou neurinomes du nerf auditif, constituent 10 % des tumeurs primitives du cerveau. Ils sont dus à la prolifération des cellules de la gaine de Schwann, principalement sur le segment vestibulaire de la 8e paire de nerfs crâniens (nerf vestibulocochléaire, ou auditif). Le siège de ces tumeurs (fosse postérieure) et leur proximité de structures extrêmement vulnérables (nerfs crâniens, tronc cérébral) expliquent les complications postopératoires plus ou moins graves et les décès survenant même dans les meilleures conditions et malgré les mains les plus expertes [Foote *et al.*, 1995].

Une meilleure connaissance des neurinomes, l'évolution de la microchirurgie et le recours à de nouvelles voies d'abord chirurgical ont donné lieu à une amélioration notable des résultats de l'exérèse chirurgicale. Les résultats de diverses études témoignent d'une amélioration considérable de l'état clinique des patients après le traitement chirurgical et d'une nette diminution des complications [Ebersold *et al.*, 1992].

Parmi les résultats les plus favorables, mentionnons ceux qu'ont livrés les travaux menés par le chercheur Samii et ses collaborateurs [Samii et Matthies, 1997a, 1997b, 1997c] et qui portaient sur 1000 patients : l'exérèse totale a été réalisée dans 98 % des cas et le taux de récurrence s'est élevé à 1 % chez les patients sans neurofibromatose de type II (la durée du suivi n'est pas précisée). Il faut cependant remarquer le nombre non négligeable de complications secondaires au traitement (perte de continuité du nerf facial [7e paire] dans 7 % des cas, déficit touchant le nerf facial dans 47 % des cas, etc.) et de décès (11 décès, ou 1 % des cas). Ces résultats laissent entrevoir les limites du traitement chirurgical de ce type de tumeur.

Même si la radiothérapie classique n'est pas d'usage courant en présence de SV, les résultats des rares études ayant porté sur ce sujet sont encourageants. Mentionnons l'étude menée par le chercheur Wallner et ses collaborateurs [Wallner *et al.*, 1987] qui portait sur 33 porteurs de SV traité par exérèse chirurgicale : la tumeur est réapparue chez 46 % des patients traités uniquement par chirurgie (6/13) et 15 % de ceux qui avaient reçu un traitement associant chirurgie et radiothérapie (3/20). Le nombre de récurrences dans le groupe traité par chirurgie et radiothérapie associées incite à penser qu'il existe une relation entre l'efficacité du traitement et la dose administrée (dans les deux tiers des cas récurrents, la dose était inférieure à 45 Gy alors que la tumeur est réapparue chez seulement 1 des 17 patients qui avaient reçu une dose supérieure à 45 Gy).

Le SV a été traité par RCS pour la première en 1969 par le neurochirurgien Leksell. L'étude a été menée au *Karolinska Institute* à Stockholm et a porté sur trois cas traités au moyen du gamma knife [Leksell, 1971a]. De nombreux autres travaux ont été publiés depuis [Flickinger *et al.*, 1996; Lederman *et al.*, 1999; Linskey *et al.*, 1993; Linskey *et al.*, 1990; Lunsford *et al.*, 1997; Norén *et al.*, 1993; Norén, 1998; Ogunrinde *et al.*, 1995]. Les divers comptes rendus d'études et rapports de cas publiés font état d'effets indésirables ou de complications tardives.

La tenue d'une étude rétrospective portant sur le traitement de 402 cas de SV au moyen du gamma knife (dont 97 cas traités sans succès par exérèse chirurgicale) et comportant un suivi d'une durée moyenne de 36 mois (jusqu'à 7 ans) a permis de confirmer l'évolution favorable des lésions et de mettre en évidence l'importance de la qualité des images médicales dans la diminution des complications radiques et l'amélioration du traitement [Lunsford *et al.*, 1997].

Le tableau 5 résume les résultats de neuf études portant sur le traitement par RCS du SV. D'après ces résultats, qui portent également sur l'emploi de l'accélérateur linéaire adapté [Valentino et Raimondi, 1995], la RCS pourrait être une solution de rechange aux traitements standard (chirurgie et radiothérapie classique). Toutefois, les conclusions d'une méta-analyse effectuée récemment par le chercheur Kaylie [Kaylie *et al.*, 2000] témoignent de certaines réserves quant à l'octroi d'un quelconque avantage à l'une ou l'autre des démarches (microchirurgie ou RCS par gamma knife), en raison du caractère souvent incomplet et imprécis des données et de l'absence de normes permettant de comparer les études entre elles.

Ajoutons que dans le cadre d'une autre étude comparative portant sur l'attente sous observation et la radiothérapie stéréotaxique fractionnée d'emblée en présence de SV, l'évolution de la tumeur s'est révélée plus lente chez les patients déjà traités auparavant [Shirato *et al.*, 1999].

Le traitement standard des autres types de schwannomes repose sur l'exérèse chirurgicale. Cependant, l'efficacité de la RCS contre ce type de tumeur [Pollock *et al.*, 1993], les complications liées à la chirurgie et l'état des patients (âge élevé, comorbidité) appuient le recours à la RCS comme solution de rechange.

Dans leur article sur le traitement du SV au moyen du gamma knife, les chercheurs Ross et Tator donnent à penser qu'en l'absence de gamma knife au Canada, il faut continuer de traiter ce type de tumeur suivant les protocoles actuellement en vigueur tout en remboursant les traitements effectués à l'extérieur du pays au moyen du gamma knife [Ross et Tator, 1998].

En conclusion, la RCS semble constituer une démarche thérapeutique appropriée en présence de SV, compte tenu de son innocuité d'emploi relative et de sa précision. Ce type d'intervention, notamment l'emploi du gamma knife, pourrait être une solution de rechange permettant de surmonter les difficultés d'intervention et d'éviter les complications secondaires aux traitements standard.

Tableau 5

Résultats des études portant sur la RCS des schwannomes vestibulaires

Auteurs	Type d'étude	Type de RCS	Durée du suivi (en mois)	Nbre de patients	Volume des tumeurs (en cm^3)	Dose moyenne administrée (en Gy)	Évolution de la tumeur (% des cas)			Complications (TDM et IRM)		
							Régression	Stabilisation	Augmentation	Neuropathies faciales (%)	Atteinte du trijumeau (%)	Autres (%)
Lunsford *et al.*, 1998	Série de cas	GK	de 36 à 84	402	n.p.	de 2 à 14	30	63	7	28	34	8
Schafron *et al.*, 1998	Série de cas	Accélérateur linéaire	de 12 à 94	101	4,7	de 10 à 22,5	55	39	6	14	11	13
Norén *et al.* 1998	Série de cas	GK	35 (de 10 à 67)	71	n.p.	13,6 (de 8 à 20)	51	42	7	14	8	n.p.
Ito *et al.* 1997	Série de cas	GK	39 (de 4 à 73)	46	1,6	16,8 (de 12 à 25)	22	74	4	22	30	n.p.
Flickinger *et al.* 1996	Série de cas	GK	13 (TDM) 47 (IRM)	118 155	3,5 2,7	17 14	39	53	9	27 7,6	36 7,6	n.p.
Foote *et al.* 1995	Série de cas	GK	de 2,5 à 36	36	3,1 (de 0,26 à 8,6)	de 16 à 20	26	74	0	22	30	n.p.
Valentino et Raimondi, 1995	Série de cas	Accélérateur linéaire[1]	40 (de 24 à 96)	23	6,7	30 (de 12 à 45)	38	58	4	4	4	4
Kobayashi *et al.* 1994	Série de cas	GK	12 (de 3 à 20)	44	6,2	14,8	25	75	0	16	7	8,5
Martens *et al.* 1994	Série de cas	Accélérateur linéaire	19 (de 12 à 24)	14	1,9	19,4 (de 16 à 20)	29	71	0	21	14	n.p.

n.p. : non précisé; GK : gamma knife; TDM : tomodensitométrie; IRM : imagerie par résonance magnétique.

1. Radiothérapie en conditions stéréotaxiques.

4.2.5 Gliomes

Les tumeurs primitives du système nerveux sont essentiellement des gliomes. Les gliomes malins, notamment les glioblastomes multiformes (80 % des gliomes malins), ont une architecture nerveuse polymorphe, caractérisée par un grand nombre de constituants cellulaires (prolifération de cellules gliales atypiques). À l'échelle microscopique, on observe souvent des zones de nécrose et des plages hémorragiques. Les gliomes peuvent dériver de la transformation de tumeurs gliales bénignes comme les astrocytomes. Les métastases sont rares, voire exceptionnelles, et infiltrantes [Wallner *et al.*, 1989]. Aux États-Unis, près de 7 000 nouveaux cas sont recensés chaque année.

La survie du porteur de glioblastome multiforme non traité est évaluée à trois mois [Salcman, 1980]. Le traitement associant l'exérèse chirurgicale à la radiothérapie classique permet de porter la survie à 9 ou 10 mois et d'obtenir un taux de survie de 5 % 5 ans après le diagnostic [Mehta, 1997]. Les diverses démarches thérapeutiques proposées (chirurgie, radiothérapie, curiethérapie, hyperthermie et, plus récemment, radiothérapie stéréotaxique fractionnée) donnent des résultats plus ou moins satisfaisants.

Les résultats d'une étude rétrospective multicentrique qui portait sur l'efficacité de la RCS dans la maîtrise de l'évolution tumorale et l'influence de cette démarche sur la survie ont suscité des controverses [Sarkaria *et al.*, 1995]. En effet, le choix des participants à l'étude était biaisé : les candidats considérés avaient déjà reçu un traitement chirurgical associé à une radiothérapie classique.

Les résultats d'autres études portant sur la RCS du gliome font état d'une grande diversité sur le plan de l'efficacité (tableau 6). Cependant, tous les résultats témoignent de l'innocuité et de l'efficacité de la RCS dans le traitement adjuvant du glioblastome.

En résumé, la RCS semble constituer une démarche prometteuse dans le traitement du gliome (allongement de la survie des patients atteints de gliome malin), malgré l'absence d'étude comparative permettant de comparer l'efficacité des divers appareils utilisés.

Tableau 6

Résultats des études portant sur la RCS des gliomes

Auteurs	Type de RCS	Type d'étude	Nbre de patients	Type de tumeur	Doses (en Gy)	Durée de survie après la RCS	Commentaires
Alexander et Loeffler, 1998	Accélérateur linéaire	Série de cas	78	GBM	13	19,9 mois	Deuxième intervention nécessaire dans 22 % des cas
Coffey *et al.* 1993	GK	Série de cas	18	Tumeur maligne primitive	15 (de 12 à 18)	10 mois (de 2 à 29)	Même si la tumeur a régressé dans 50 % des cas, la survie reste limitée
Gannett *et al.* 1995	Accélérateur linéaire	Série de cas	30	19 GBM 11 ast.	10 (de 0,5 à 18)	GBM : 13 mois Ast. : 28 mois	Deuxième intervention nécessaire dans 33 % des cas
Hall *et al.* 1995	Accélérateur linéaire	Série de cas	35	26 GBM 9 ast.	28 (de 2,4 à 98)	GBM : 8 mois Ast. : 12 mois	Radionécrose observée dans 5 cas (2e intervention dans 31 % des cas)
Kondziolka *et al.* 1997	GK	Série de cas	107	64 GBM 43 ast.	15,5 (de 12 à 25)	GBM : 16 mois Ast. : 21 mois	Deuxième intervention nécessaire dans 19 % des cas
Sarkaria *et al.* 1995	Accélérateur linéaire	Rétrospective multicentrique	116	96 GBM 19 ast.	de 6 à 20	GBM : 22 mois Ast. : n.p.	Résultats controversés en raison d'un important biais de sélection
Shafron *et al.* 1999	Accélérateur linéaire	Série de cas	76	49 GBM 19 ast.	13 (de 10 à 20)	GBM : 11,6 mois Ast. : 11,4 mois	Deuxième intervention nécessaire dans 24 % des cas. Survie apparemment comparable pour les deux types de tumeurs

n.p. : non précisé; GK : gamma knife; ast. : astrocytome; GBM : glioblastome multiforme.

4.3 Névralgies du trijumeau

Les névralgies du trijumeau sont classées en deux groupes selon qu'elles sont essentielles ou secondaires à une lésion sous-jacente [Regis *et al.*, 1999a].

Les premières personnes atteintes de troubles fonctionnels et opérées au moyen du gamma knife étaient atteintes de névralgie du trijumeau [Leksell, 1971a] ou de la maladie de Parkinson [Lindquist *et al.*, 1991]. Dans le cas des névralgies du trijumeau, la cible était le ganglion de Gasser. Sur 22 malades traités, 13 ont vu leur douleur diminuer dans les 6 mois suivants et 3, dans un délai de 2,5 ans. Malgré ce taux de rémission peu élevé, les auteurs concluaient en faveur de la RCS [Leksell, 1971b]. Cette forme de traitement a été abandonnée en raison de l'arrivée de nouveaux médicaments efficaces et du caractère insatisfaisant des techniques d'imagerie (mauvais suivi dû à la faible résolution de l'image). La mise en évidence par Hakanson [Hakanson, 1981] de l'effet glycerol (utilisé comme révélateur) a donné lieu à une deuxième vague d'abandon de la RCS.

L'évolution de l'IRM a permis de réévaluer la RCS [Regis *et al.*, 1999b]. Parmi les séries de cas les plus importantes, mentionnons celle de l'université de Pittsburgh, dont les résultats font état de la disparition de la douleur (névralgie essentielle du trijumeau) chez 64 des 106 patients (60 %) qui faisaient l'objet du suivi [Kondziolka *et al.*, 1998]. Ces résultats semblent moins bons que ceux qu'ont livrés les autres traitements (neurolyse au glycérol [glycérolyse], thermocoagulation, microdécompression vasculaire chirurgicale ou par ballonnet). Il convient de remarquer que les patients admis ont été traités après l'échec des autres traitements.

L'approche technique et les doses administrées dans le traitement des névralgies du trijumeau peuvent différer. On a rapporté l'obtention de meilleurs résultats quand la cible visée était le segment rétrogassérien du nerf (origine apparente du nerf) plutôt que le point d'insertion de la racine postérieure, et que la dose administrée était plus élevée (90 Gy) [Regis *et al.*, 1999a].

Pour d'autres auteurs [Young *et al.*, 1998b], le gamma knife est actuellement le moyen le plus efficace et sûr de traiter les névralgies du trijumeau. Ces auteurs soulignent que plus le traitement est administré tôt, meilleurs sont les résultats. Cependant, il faut établir un diagnostic clair. L'innocuité d'emploi du gamma knife pourrait représenter un élément non négligeable en faveur de la RCS dans le traitement adjuvant de la névralgie du trijumeau réfractaire.

Dans le cadre d'une étude multicentrique, le chercheur Kondziolka et ses collaborateurs donnent à penser que l'on pourrait employer le gamma knife en première intention pour traiter les névralgies du trijumeau. Malgré la diversité des résultats obtenus avec la RCS en présence de névralgies trigéminales, les auteurs restent favorables à l'existence probable d'une relation entre l'efficacité du traitement et la dose de rayonnement administrée (une dose d'au moins 70 Gy donnant de meilleurs résultats) [Kondziolka *et al.*, 1996].

Compte tenu des résultats des études portant sur le traitement des névralgies du trijumeau secondaires aux lésions de la base du crâne, des contre-indications au traitement neurochirurgical ou à la radiothérapie classique et du faible risque de complications secondaires à la RCS, cette démarche pourrait constituer une solution de rechange intéressante en présence de telles affections (tableau 7).

D'autres formes de traitement de la névralgie du trijumeau, comme la rhizotomie thermique stéréotaxique percutanée, sont présentement à l'étude [Scrivani *et al.*, 1999].

En conclusion, les nouvelles données scientifiques sur la névralgie du trijumeau, alliées à l'amélioration de l'imagerie numérique (IRM et TDM), élargissent les perspectives d'emploi de la RCS, notamment du gamma knife, dans le traitement de ce type d'affection.

Tableau 7
Résultats des études portant sur la RCS par gamma knife des névralgies du trijumeau

Auteurs	Antécédents de traitement	Nbre de patients	Durée du suivi	Doses (en Gy)	Évolution de la douleur (% des cas)	Commentaires
Kondziolka *et al.* **1996**[1]	Chirurgie : 32/50	50	18 mois (de 11 à 36)	De 60 à 90	Disparition : 58 Diminution : 36 Aucun effet : 6	Après 2 ans, absence de douleur dans plus de 50 % des cas.
Regis *et al.* **1995**[2]	Chirurgical et (ou) médical	20	n.p.	n.p.	Diminution : 82	• Résultats ininterprétables. Patients atteints de plusieurs affections concomitantes • Durée du suivi non précisée.
Young *et al.* **1998b**[2]	Médical et (ou) chirurgical	110	19,8 mois (de 4 à 49)	De 70 à 80 (max)	Disparition : 95,5 (sujets jamais traités par chirurgie [3,3 % de récurrence pendant la même période]. 3 cas de perte de sensibilité faciale juste après la RCS.	Conclusions portant sur l'innocuité et l'efficacité de la RCS par gamma knife en présence de névralgie du trijumeau confirmée.

Remarque : aucune étude ne portait sur l'utilisation de l'accélérateur linéaire dans le traitement de cette affection.
1. Étude prospective multicentrique; 2. Série de cas; n.p. : non précisé.

4.4 Autres affections

4.4.1 Autres tumeurs

Quelques auteurs font état du recours à la RCS en présence de tumeurs du glomus jugulaire [Eustacchio *et al.*, 1999; Liscak *et al.*, 1999b]. Ils font remarquer le caractère inoffensif de la RCS et l'absence de complications aiguës ou immédiates. Comme ces tumeurs évoluent très lentement, ils proposent un suivi de plus longue durée afin d'évaluer l'efficacité de la RCS dans le traitement de ce type de tumeur.

D'après les résultats d'une étude portant sur le traitement des épendymomes (tumeurs se développant à partir des cellules épendymaires qui tapissent la paroi des ventricules cérébraux), la RCS s'est traduite par la maîtrise de l'évolution tumorale chez 68 % des participants en moyenne (3 ans) et une survie de 3,4 ans (de 1,4 à 5 ans) [Stafford *et al.*, 2000]. Fait à remarquer, 11 des 12 patients avaient fait l'objet d'une exérèse chirurgicale associée à la radiothérapie classique. Des complications sont survenues chez deux patients.

On a recouru à la RCS en présence d'autres processus tumoraux comme les malformations de la moelle épinière [Takacs et Hamilton, 1999], et dans le traitement adjuvant de l'hémangiome du sinus caverneux [Iwai *et al.*, 1999] ou de l'hamartome hypothalamique (plancher du troisième ventricule) associé à des convulsions [Arita *et al.*, 1999]. Même si la RCS a eu des effets favorables, il faudra mener des études plus approfondies.

4.4.2 Maladie de Parkinson

Très peu de rapports d'études portant sur le recours à la RCS dans le traitement de la maladie de Parkinson ont été publiés à ce jour; la majorité des études portent sur l'utilisation du gamma knife chez un nombre restreint de patients et les résultats obtenus sont variés [Rand *et al.*, 1993; Friedman *et al.*, 1999; Ishikawa *et al.*, 1999; Lindquist *et al.*, 1991; Ohye *et al.*, 1996].

Dans le cadre d'une étude portant sur 17 patients atteints de troubles moteurs (5 cas de maladie de Parkinson, 12 cas de tremblements idiopathiques), le chercheur Lindquist et ses collaborateurs ont observé une diminution des tremblements (évalué sur une échelle d'appréciation des tremblements) chez tous les patients (3 mois après la RCS) [Friedman, 1999]. Ils rapportent la survenue de complications dans 5 cas. Toutes les complications ont cédé à la corticothérapie. Au bout de huit mois, deux sujets traités par pallidotomie ont eu des complications tardives (hémiparésie droite avec lésion visible à l'IMR, difficulté à avaler et hypophonie). Selon les auteurs, ces résultats incitent à croire que l'on pourrait pratiquer la thalamotomie par RCS en présence de tremblements réfractaires aux traitements médicamenteux habituels. L'apparition tardive de quelques complications chez des sujets ayant fait un œdème périlésionnel trois mois après le traitement témoigne de la nécessité d'une surveillance de plus longue durée (au moins une année).

Les auteurs d'une étude rétrospective portant sur 34 patients font remarquer que l'administration de fortes doses de rayonnement (160 Gy) est plus efficace et ne comporte pas de risque de complications [Duma *et al.*, 1999]. On est arrivé à des conclusions semblables chez des patients atteints des troubles moteurs associés à des maladies générales graves ou à une coagulopathie [Young *et al.*, 1998a].

Même si la RCS a donné des résultats prometteurs en présence de maladie de Parkinson, il faudra les confirmer en comparant les diverses démarches thérapeutiques existantes dans le cadre

d'études rigoureuses. En outre, d'autres formes de traitements (p. ex., stimulation électrique) de la maladie de Parkinson sont à l'étude et donnent de bons résultats.

4.4.3 Épilepsie

La suppression des crises d'épilepsie observée chez des porteurs de MAV traitées au moyen du gamma knife a suscité la tenue d'études portant sur l'efficacité de la RCS dans le traitement de l'épilepsie [Heikkinen *et al.*, 1989; Lindquist *et al.*, 1991; Lunsford, 1990; Steiner et Lindquist, 1987].

Le chercheur Linquist et ses collaborateurs font état de la suppression des crises épileptiques chez 52 (89 %) des 59 porteurs de MAV traitées au moyen du gamma knife [Lindquist *et al.*, 1991]. Ces résultats se comparent à ceux qu'on a obtenus grâce à la curiethérapie et à la radiothérapie classique [Alexander et Lindquist, 1993; Alexander et Loeffler, 1992; Loeffler et Alexander, 1990; Rossi *et al.*, 1985; Whang et Kim, 1995]. Par ailleurs, le traitement chirurgical classique entraîne la suppression des crises dans environ 70 % des cas [Engel, 1993; Rougier *et al.*, 1992; Spencer, 1996; Sperling *et al.*, 1995].

D'après d'autres rapports d'études portant sur le traitement de l'épilepsie, l'emploi du gamma knife est aussi efficace que la microchirurgie. Cependant, le suivi des patients n'est généralement pas assez long (un an en moyenne) et la récurrence reste donc possible. Il faut assurer un suivi d'au moins deux ans pour arriver à des conclusions finales [Elwes *et al.*, 1991; Wingkun *et al.*, 1991].

Le mode d'action du gamma knife dans le traitement de l'épilepsie n'a pas encore été élucidé. En théorie, il pourrait reposer sur les deux effets suivants :

- la destruction des foyers épileptogènes et de leurs tissus de propagation : cette théorie a été décrite expérimentalement [Gaffey *et al.*, 1981; Ishikawa *et al.*, 1999];
- un effet antiépileptique réel : on observe le même effet après l'administration de doses non nécrosantes (10 Gy) [Regis *et al.*, 1996]. Les chercheurs Chalifoux et Elisevitch ont émis l'hypothèse que l'irradiation inhibe la synthèse de protéines nécessaires au déclenchement soutenu des décharges spontanées [Chalifoux et Elisevich, 1996-1997].

En conclusion, la RCS des lésions cérébrales épileptogènes reste encore réservée à quelques centres interventionnels. Même si les conclusions incitent à croire à l'efficacité de cette forme de traitement, il faudra confirmer les résultats obtenus en menant des études comparatives à répartition aléatoire.

4.4.4 Troubles obsessionnels compulsifs

De 2 à 3 % de la population mondiale (50 millions d'individus) souffrent de troubles obsessionnels compulsifs (TOC) [Sasson *et al.*, 1997; Weissman *et al.*, 1994]. Cette affection vient au quatrième rang des troubles du comportement aux États-Unis [Myers *et al.*, 1984]. Les TOC surviennent chez des personnes de tous âges et près des deux tiers des malades font une dépression majeure au cours de leur vie [Rasmussen et Eisen, 1992]. Le tableau clinique comprend le plus souvent d'autres troubles anxiogènes (p. ex., phobie). Quelques techniques d'imagerie (tomographie par émission de positrons ou par émission monophotonique) ont permis de mettre en évidence un certain nombre de lésions cérébrales chez ces personnes [Trivedi, 1996]. La physiopathologie des TOC reste encore mal connue, mais certains

auteurs émettent l'hypothèse du dysfonctionnement d'un circuit nerveux (fronto-striatal-pallido-thallamo-frontal) [Modell *et al.*, 1989; Baxter *et al.*, 1992]

Le traitement des névroses anxiogènes comprend plusieurs options, dont la psychothérapie, l'approche psychosociale, l'électroconvulsivothérapie et la psychochirurgie (ablation d'un lobe temporal; même si l'efficacité d'une telle intervention n'a pas été établie dans le cadre d'études comparatives, certains pays d'Europe autorisent toujours cette forme de traitement). Entre 60 et 80 % des patients répondent favorablement à la thérapie comportementale associée ou non à un traitement médicamenteux. Dans 20 à 30 % des cas, l'ajout ou le changement de médicament (p. ex., inhibiteur de la sérotonine) permet d'améliorer l'état de santé du patient. Dans les autres cas, la névrose anxiogène est réfractaire à tout traitement médicamenteux et constitue une des indications de la psychochirurgie [Rasmussen et Eisen, 1992; Jenike et Rauch, 1994]

Depuis l'adoption des premières indications en 1935, les techniques ont énormément évolué. L'apparition de la RCS a permis d'intervenir tout en réduisant considérablement les risques et la fréquence des effets indésirables. Les voies d'abord sont diverses [Lopes et Soares, 1999]. D'après des données rapportées récemment par le chercheur Lippitz et ses collaborateurs [Lippitz *et al.*, 1999], il apparaît que la thermo-capsulotomie et la capsulotomie pratiquées au moyen du gamma knife donnent le même type de résultats. Cependant, les auteurs soulignent que de nombreux éléments peuvent biaiser l'évaluation. D'après eux, il faut interpréter ces résultats avec circonspection et les confirmer dans le cadre d'études prospectives. Les risques d'erreur peuvent être de nature subjective (p. ex., mesure des images lésionnelles obtenues par IRM) ou clinique (p. ex., variations anatomiques interpatients). L'efficacité des traitements dépend également de la cause de l'affection, qui reste souvent mal définie.

À ce jour, aucun élément fondé sur des études scientifiques comparatives et appuyant l'utilisation du gamma knife en présence de TOC ne figure dans les rares publications sur ce sujet. En outre, la cible précise de l'intervention thérapeutique reste encore très discutée.

4.5 Résumé de l'efficacité de la RCS

Outre l'absence d'essais comparatifs à répartition aléatoire, on remarque que les diverses études rapportées sont prospectives (suivi de cohorte), rétrospectives ou des études de cas. En règle générale, les résultats de ces études appuient tous l'efficacité de la RCS dans certains cas bien choisis. Le principal avantage de cette forme de traitement sur la radiothérapie classique est l'amélioration de la qualité de la vie des patients. Du fait de son innocuité, la RCS peut jouer un rôle important dans le traitement de première intention ou comme adjuvant aux démarches thérapeutiques standard.

Les indications de RCS généralement admises et appuyées par les études scientifiques sont les suivantes :

- les MAV;
- les métastases cérébrales; les métastases de tumeurs extracérébrales semblent être une cible de choix pour la RCS, notamment les métastases radiorésistantes, les petites tumeurs, les tumeurs résiduelles ou réapparaissant après la chirurgie, et lorsqu'on vise à préserver l'intégrité des nerfs crâniens;
- les méningiomes situés à proximité de structures vulnérables;

- les SV; la RCS, notamment l'emploi du gamma knife, pourrait être une solution de rechange permettant de surmonter les difficultés d'intervention et d'éviter les complications secondaires aux traitements standards.

Le recours à la RCS en présence d'adénome hypophysaire et de certaines tumeurs de la base du crâne reste prometteur et dépend de nombreux facteurs comme la nature et la localisation de la tumeur ainsi que l'expérience de l'équipe d'intervention.

Les effets de la RCS chez le patient atteint de trouble fonctionnel ne sont pas toujours aussi probants quand on les compare aux avantages établis de cette forme de traitement en présence de certaines lésions structurelles du cerveau. Le recours à la RCS reste donc limité jusqu'à ce que l'on évalue son efficacité dans le cadre d'études scientifiques rigoureuses.

Les principales indications de la RCS qui ressortent de notre étude recoupent celles qu'on peut lire dans les conclusions de l'ANAES et de l'*Alberta Heritage Foundation for Medical Research* [ANAES, 2000; Schneider et Hailey, 1998].

L'absence de données comparatives sur l'efficacité clinique du gamma knife et de l'accélérateur linéaire dédié ne permet pas de conclure à la supériorité de l'un de ces appareils sur l'autre. Toutefois, le gamma knife offrirait le degré de précision nécessaire au traitement des petites lésions proches de structures vulnérables, comme le chiasma optique et le tronc cérébral, en raison de ses caractéristiques techniques. De plus, la vaste majorité des études ont porté sur l'emploi du gamma knife en présence d'affections précises, dont le SV. Ce bilan pourrait cependant changer à la lumière des améliorations technologiques apportées aux équipements, plus particulièrement aux accélérateurs linéaires dédiés, qui augmenteraient le degré de précision de ces appareils.

5

COMPLICATIONS

L'intérêt des chercheurs et l'amélioration constante des moyens thérapeutiques employés en présence de lésions cérébrales sont appuyés par les facteurs suivants :

- la nature particulière du tissu cérébral. Le tissu cérébral sain contigu est souvent touché par l'effet de masse, l'hypoxie ou l'ischémie secondaires à la présence de tumeurs, et peut réagir aux agents toxiques pendant le traitement;
- les répercussions du traitement sur la cible. La chimiothérapie même peut entraîner une diminution de la sensibilité et de la réactivité des tissus à la radiothérapie.

Les effets de la RCS sont des deux types suivants :

- Le premier type correspond à l'efficacité de la thérapie, qui se manifeste généralement par des images de stabilité de la tumeur (absence de développement), la diminution du volume tumoral ou des modifications vasculaires dans ou autour de la lésion (oblitération, aspect de trous noirs).
- Le second type s'exprime sur les images d'anomalies périlésionnelles. Il s'agit d'un effet regroupant un certain nombre de changements autour des lésions cibles qui dépendent de divers facteurs comme la dose administrée, le volume tumoral et le type histologique de la tumeur. Cet effet est souvent associé à une anomalie de la barrière hématoencéphalique, qui entraîne la libération de substances vasoactives. Ce type de lésion doit être faire l'objet d'un suivi clinique et diagnostique rigoureux (imagerie à haute résolution) [Lunsford *et al.*, 1998].

Les effets indésirables et les complications liés à la RCS peuvent être immédiats ou tardifs, transitoires ou permanents, aigus ou chroniques [Werner-Wasik *et al.*, 1999]. Les premiers cas de nécrose tardive du tissu cérébral ont été rapportés par Fisher 7 ans après le traitement d'un cancer du cuir chevelu [Fisher et Holfelder, 1930].

Parmi les complications aiguës (apparaissant dans les 24 heures qui suivent la RCS) figurent les maux de tête, les douleurs aux points de fixation du cadre stéréotaxique et la faiblesse des membres. D'autres complications peuvent être plus tardives, notamment l'œdème (d'installation parfois aiguë), les hémorragies et la nécrose.

La RCS au gamma knife est habituellement utilisée pour traiter des tumeurs de diamètre inférieur à 4 cm (volume d'environ 13,5 cm^3) et on limite son recours dans les tumeurs plus volumineuses puisqu'on s'attend à une toxicité accrue en traitant une cible plus importante. Dans le cadre de l'étude menée par le chercheur Linzer, qui portait sur 35 patients caractérisés par des tumeurs d'un volume supérieur à 13,5 cm^3 et traitées par RCS au gamma knife, seuls trois sujets ont eu des symptômes de toxicité aigue. De plus, on a observé par IRM neuf cas de nécrose dont trois présentaient une progression clinique des symptômes. Cependant, on n'a pas dégagé de relation entre la dose administrée et la nécrose. Les auteurs concluent que le degré de toxicité observé (complications aiguës ou chroniques) chez les porteurs de tumeurs volumineuses de diamètre supérieur à 4 cm (volume supérieur à 13,5 cm^3) est acceptable [Linzer *et al.*, 1998].

L'étude histologique des zones de nécrose observées après la RCS chez des porteurs de MAV indique qu'il s'agissait le plus souvent de lésions secondaires à la destruction (perforation) des

vaisseaux imputée à une perte de collagène, de nécrose fibrinoïde et de thrombose [Yamamoto *et al.*, 1995]. En général, la matière grise est moins affectée que la matière blanche. On a également fait état d'une augmentation de la perméabilité vasculaire [Pennybacker et Russell, 1948].

Deux chercheurs ont classé les divers effets indésirables suivant leur délai d'apparition [Sheline et Tyrell, 1984] :

a) Les réactions aiguës survenant pendant la période de traitement. Selon l'hypothèse la plus probable, ces effets seraient secondaires à l'œdème. Ces réactions ne surviennent pas quand les doses de rayonnement sont fractionnées et s'élèvent à moins de 2 Gy. Les images obtenues par IRM témoignent de la formation d'un œdème [Guo *et al.*, 1993].

b) Les réactions précoces, survenant de quelques semaines à quelques mois après la radiothérapie.

c) Les réactions tardives survenant plusieurs années après la radiothérapie. Il est admis que la gravité des réactions tardives est non seulement liée à la dose administrée mais également au volume de tissu irradié. Très rapidement, on a réalisé que les lésions étaient liées au volume de tissu irradié. On a remarqué qu'une certaine dose pouvait être inoffensive quand la tumeur est petite, mais entraîner la nécrose en cas de lésions plus volumineuses. Le fractionnement de la dose en radiothérapie classique permet de diminuer la fréquence de ces effets indésirables. Depuis l'arrivée du traitement à administration unique, le rapport dose administrée-volume tumoral est devenu le plus important facteur de risque.

Sur le plan des réactions tardives, le chercheur Radanowicz et ses collaborateurs ont remarqué, dans une étude de cas, l'apparition sur les angiogrammes d'une image d'oblitération vasculaire, plusieurs années (6,5 ans) après le traitement au moyen du gamma knife [Radanowicz-Harttmann *et al.*, 1998]. D'autres auteurs rapportent la survenue de ce type de lésion de 5 à 10 ans après la RCS [Kihlstrom *et al.*, 1997; Yamamoto *et al.*, 1995]. D'après ces auteurs, un suivi de longue durée s'impose, même si l'objectif du traitement est atteint [Flickinger *et al.*, 1999; Kihlstrom et Karlsson, 1999; Kobayashi *et al.*, 1994; Yamamoto *et al.*, 1995].

Le taux élevé de complications secondaires au traitement radiochirurgical rapporté par diverses institutions à travers le monde a suscité la réévaluation des modalités de réalisation et des indications de la RCS [Foote *et al.*, 1999]. Par exemple, on a décidé à la clinique Mayo (États-Unis) de diminuer les doses de rayonnement administrées en présence de certaines affections et de ne plus traiter les tumeurs volumineuses par RCS [Foote *et al.*, 1995].

Les membres du RTOG ont effectué une étude de phases I et II portant sur le traitement de tumeurs récurrentes (tumeurs précédemment irradiées ou métastases cérébrales) [Shaw *et al.*, 1996]. Les résultats obtenus ont permis de mettre en évidence deux variables prédictives de l'apparition de manifestations de toxicité liées au traitement (morbidité secondaire au traitement) : un diamètre tumoral supérieur à 3 cm et l'homogénéité de la tumeur. De plus, les résultats de cette étude indiquent que l'évolution de plus de 80 % des tumeurs a été maîtrisée et que la RCS a été bien tolérée malgré l'apparition de quelques réactions (nausées et vomissements chez les porteurs de tumeurs situées à proximité du quatrième ventricule) [Shaw *et al.*, 1996].

Les effets indésirables de la RCS peuvent être dus à de nombreux facteurs, dont les suivants :

- le nombre d'isocentres;
- la dose absorbée par le tissu sain;
- le volume de la tumeur.

Outre l'hétérogénéité de la distribution des doses, d'autres facteurs encore méconnus peuvent influer sur l'apparition des complications [Karlsson *et al.*, 1999; Leksell, 1971a]. De plus, la fréquence des lésions secondaires varie suivant le type d'affection [Kihlstrom *et al.*, 1993; Lindquist *et al.*, 1993; Niemela *et al.*, 1996]. L'apparition de kystes est une complication tardive possible qui peut occasionner des troubles fonctionnels comme les convulsions.

On a préconisé l'utilisation de marqueurs comme le fluorodésoxyglucose en association avec la tomographie par émissions de positrons en vue du suivi des métastases cérébrales traitées par RCS et du dépistage des complications. Cette démarche comporte toutefois certaines limites et le volume tumoral doit augmenter d'au moins 25 % pour qu'on puisse établir un diagnostic de récurrence sûr.

En résumé, voici les facteurs qui influent sur la survenue de complications liés à la radiochirurgie, le tissu sain contigu étant le principal territoire visé par les effets indésirables [Kramer, 1968] :

- la dose totale : la fréquence et la gravité des effets indésirables augmente avec la dose administrée;
- le temps d'administration de la dose totale : plus la dose est administrée rapidement, plus les risques sont élevés;
- le volume à irradier : la probabilité d'apparition de lésions augmente avec le volume de la cible;
- l'oxygénation des tissus : l'effet des rayons est plus important sur les tissus bien oxygénés.

Les points suivants sont nécessaires à l'application optimale de la technique et à la réduction au minimum des effets indésirables :

a) planification rigoureuse;

b) dose appropriée au volume de la cible;

c) bonne connaissance de la probabilité d'apparition d'effets indésirables, notamment des lésions tardives et des complications les plus fréquentes après le traitement des adénomes hypophysaires au moyen de l'accélérateur linéaire [Ganz *et al.*, 1993; Yamamoto *et al.*, 1995]);

d) prise en compte de la gravité des antécédents hémorragiques, qui doit s'ajouter au suivi de longue durée chez les porteurs de MAV [Flickinger *et al.*, 1999].

6

SÉCURITÉ ET MESURES DE PRÉVENTION

L'expérience en RCS acquise à l'Institut Karolinska (gamma knife) favorise l'application de cette technologie uniquement en présence de petites tumeurs et indique que l'on pourrait atténuer, voire éviter, certains effets indésirables grâce aux nouvelles techniques de neuroimagerie. [Lindquist *et al.*, 1991]. Un suivi sur plusieurs années est souvent nécessaire.

Les technologies comme la TDM, l'IRM et la tomographie par émission de positrons permettent de suivre l'évolution des changements et de corriger les effets indésirables dus à la RCS [Curran *et al.*, 1987; Deck, 1980; Levivier *et al.*, 2000; Patronas *et al.*, 1982; Tsuruda *et al.*, 1987].

Il est généralement admis que la dose de rayonnement est le facteur qui influe le plus sur le risque de complications [Flickinger *et al.*, 1998; Lax et Karlsson, 1996]. La détermination de la dose dépend des deux facteurs suivants :

- la capacité technique d'atteindre tout le volume ciblé;
- la performance de l'appareil.

De nombreux travaux ont porté sur la détermination de la dose efficace (dose optimale au-dessus de laquelle on observe un risque) [Nizin, 1998; Somigliana *et al.*, 1999]. Les résultats de l'étude expérimentale menée par le chercheur Ishikawa et ses collaborateurs confirment l'hypothèse d'une relation dose-effet dépendante de l'emploi du gamma knife (en doses supérieures à 50 Gy) [Ishikawa *et al.*, 1999]. Dans le cadre d'une autre étude, le chercheur Miller et ses collègues ont constaté qu'en présence de SV, l'administration par RCS de doses égales ou inférieures à 16 Gy se traduit par une réduction du risque de paralysie faciale permanente [Miller *et al.*, 1999]. Cependant, il faudra mener d'autres études expérimentales et cliniques pour déterminer les doses de rayonnement optimales dans le traitement des troubles fonctionnels d'origine cérébrale.

Les risques de complications varient avec le type d'affection traitée. En France (Lyon), on ne recourt à la RCS (accélérateur linéaire) que si les adénomes hypophysaires ont un diamètre inférieur à 2 cm et sont situés à une certaine distance du chiasma optique.

Pour que la RCS soit efficace et cible les lésions avec précision, il faut un programme rigoureux de contrôle de la qualité. Au *Joint Center for Radiation Therapy* (Boston), on a élaboré un programme visant l'accélérateur linéaire et incluant les mesures suivantes [Tsai *et al.*, 1991] :

a) vérification du fonctionnement de l'appareil au moyen de tests et vérification du système de positionnement stéréotaxique;

b) protocole de vérification croisé avec le processus de planification thérapeutique;

c) liste de vérification d'assurance de la qualité du traitement administré. Les appareils de RCS, notamment l'accélérateur linéaire, n'étant pas à l'abri des fuites de rayonnements, des dispositions particulières sont préconisées [Stern, 1999].

Comme tout traitement faisant appel à des sources de rayonnement, la RCS exige l'application des mesures de prévention inhérentes à la radiothérapie (annexe F). La mise sur pied d'un service de RCS suppose l'application et le maintien des normes nécessaires en matière de radioprotection (structures, patients et personnel) ainsi que l'établissement de mesures de vérification parfois spécifiques de certains appareils. En effet, si le protocole de préparation et de réglage peut être uniforme dans le cas du gamma

knife, il n'en va pas de même pour les accélérateurs linéaires, particulièrement pour les appareils non dédiés à la neurochirurgie. En règle générale, il existe quatre paliers de vérification :

- vérification et réglage de l'appareil;
- vérification de la préparation du malade;
- repérage de la cible par imagerie (IRM, TDM, etc.) et transfert des images;
- détermination de la balistique et dosimétrie.

Cet ensemble de mesures exige de chaque membre de l'équipe de traitement qu'il ait des compétences et des qualifications précises. La prise en charge du patient dépend de plusieurs facteurs, dont l'interdisciplinarité de l'équipe technico-médicale; outre le personnel habituellement présent pendant la radiothérapie, un neurochirurgien et un neuroradiologue doivent participer au traitement. Il faut souligner que la pose du cadre stéréotaxique doit être effectuée par du personnel qualifié.

Voici quelques-unes des mesures générales à prendre dans le domaine de la RCS :

- assurer la conformité de l'appareil aux normes internationales sur le contrôle de la qualité des accélérateurs d'électrons à usage médical : normes de la Commission électrotechnique internationale (annexe F);
- appliquer les recommandations de l'*American Society for Therapeutic Radiology and Oncology* et de l'*American Association of Neurological Surgeons* (groupes de travail) [*Consensus statement on stereotactic radiosurgery quality improvement*, 1994]. Ces recommandations exposent des mesures de vérification visant la sélection des patients, la conformité avec les normes techniques (vérification) et la formation du personnel en charge de la formation.

7

DONNÉES ACTUELLES ET INCIDENCE DES AFFECTIONS CIBLÉES AU QUÉBEC

Les résultats des diverses études prospectives menées par le CEDIT (France) et l'*Oregon Heath Ressources Commission* (États-Unis) indiquent que le nombre de patients qui auront éventuellement besoin de RCS tourne autour de 40 (au moins) par tranche de un million d'habitants par an [Courtay, 1998; OHRC, 1997]. L'extrapolation de ce chiffre pour le Québec seulement donne autour de 300 cas par an (1200 pour l'ensemble du Canada). Seulement trois indications (métastases, schwannomes et malformations vasculaires) sont incluses dans cette évaluation. D'autres auteurs arrivent à des chiffres beaucoup plus élevés de l'ordre de 180 cas par million d'habitants par an (ou 1260 au Québec). À notre avis et d'après les données extraites du Fichier des tumeurs du Québec et des Statistiques canadiennes sur le cancer pour l'an 2000, une évaluation plus prudente porterait le nombre de cas admissibles à 400 au Québec.

Le nombre de tumeurs cérébrales au Québec augmente constamment (tableau 8; tableau G.3 de l'annexe G). Selon les calculs de l'Institut national du cancer du Canada pour l'année 2000, on évalue à 1300 le nombre de tumeurs cancéreuses de l'encéphale diagnostiquées au Canada, dont 660 au Québec (Institut national du cancer du Canada, Statistiques canadiennes sur le cancer 2000). Fait à remarquer, ces données ne visent que les tumeurs primitives.

Tableau 8
Nombre de tumeurs de l'encéphale, tous sexes confondus, Québec, 1992-1996

CIM-9[1]	1992	1993	1994	1995	1996
02191.0 à 02192.9[2] + 02194.3 + 02194.4	521	553	626	620	620[2]

1. CIM-9 : Classification internationale des maladies (voir tableau G.3 de l'annexe G).
2. CIM 191-192 : 612 nouveaux cas déclarés en 1996 (283 chez les femmes et 329 chez les hommes)

Source : Fichier des tumeurs du Québec, 1996.

Parmi les autres indications de la RCS figurent les MAV, dont le nombre se situerait entre 100 et 120 cas par an d'après les données épidémiologiques existantes. Pendant l'année 1993-1994, les MAV (tous grades confondus) ont justifié la réalisation de 82 craniotomies au Québec.

Selon les données actuelles (tableaux G.1a et G.1b de l'annexe G) et les évaluations proposées par quelques auteurs (tableaux G.4 et G.5 de l'annexe G), le nombre de cas de métastase cérébrale éventuellement admissibles à la RCS se situe entre 400 et 1200 par an.

Au Québec, le recours à la RCS reste limité à l'emploi de l'accélérateur linéaire (Centre universitaire de santé McGill et Centre hospitalier universitaire de Montréal). La majorité des indications contre lesquelles la RCS pourrait être utile sont actuellement traitées dans un cadre interventionnel standard comprenant la neurochirurgie, la radiothérapie classique et la chimiothérapie diversement associées.

8

COÛT DE LA RCS

8.1 Coût de la RCS suivant l'appareil employé

Parmi les appareils considérés figurent le gamma knife (technologie exclusive à une entreprise) et les accélérateurs linéaires. Ceux-ci peuvent être modifiés (par ajout d'accessoires adaptés) ou dédiés (utilisation exclusive en RCS).

Outre les données sur le gamma knife fournies par le fabricant (tableaux H.3 et H.5 de l'annexe H), nous avons retenu les rapports d'analyse économique produits par les cinq auteurs suivants :

- Epstein [Epstein et Lindquist, 1993] (tableaux H.1, H.2 et H.3 de l'annexe H);
- Königsmaier [Königsmaier *et al.*, 1998] (tableaux 9 et 10, et tableau H.3 de l'annexe H);
- Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke [CHUS, 2000] (tableaux H.3 et H.4 de l'annexe H);
- Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé [ANAES, 2000];
- Agence australienne *Medicare Services Advisory Committee* [MSAC, 2001].

Sans avoir la prétention d'être « le modèle » à suivre pour le remboursement des frais inhérents à la RCS, l'étude menée en Autriche par le chercheur Königsmaier reste néanmoins pertinente en ce qui a trait à la comparaison des coûts directement liés à chacun des appareils employés. Cette étude est fondée sur les trois grands éléments suivants :

- nouvelle installation;
- coûts directement liés à l'utilisation de l'équipement;
- principe d'application optimale de la technologie.

Les données économiques comparées sont le coût d'investissement (acquisition et aménagement), les coûts de fonctionnement et les coûts du personnel.

D'après les résultats présentés par Königsmaier et ses collègues et à la lumière des données valides pendant la période de l'étude, le gamma knife est celui des trois appareils qui coûte le plus cher à l'achat : les frais d'acquisition et d'aménagement du gamma knife, de l'accélérateur linéaire dédié et de l'accélérateur linéaire adapté s'élèvent respectivement à 8,36, 4,44 et 3,09 millions de dollars canadiens. Selon l'ANAES et d'après une évaluation faite pour le compte d'une caisse nationale d'assurance maladie, le coût d'acquisition d'un gamma knife revenait à 25 millions de francs en 1994; on ne précise pas si ce montant inclut les coûts d'aménagement [Aliès-Patin et Debeugny, 1994].

Les coûts du personnel responsable du fonctionnement et de l'emploi du gamma knife, de l'accélérateur linéaire dédié et de l'accélérateur linéaire adapté s'élèvent respectivement de 314 000, 500 000 et 250 000 dollars canadiens (tableau 9). Ces coûts englobent la totalité des salaires déboursés annuellement pour l'ensemble des équipes en charge des traitements par RCS. L'évaluation de ces coûts est fondée sur l'hypothèse que l'équipe permanente pourra assurer les traitements nécessaires sans qu'il faille engager du personnel temporaire pour les vacances, les congés de maladie, la formation supplémentaire, etc. Il faut prévoir une augmentation de 20 % de ces coûts si on engage du personnel supplémentaire pour les jours d'absence du personnel permanent [Königsmaier *et al.*, 1998].

Tableau 9

Coûts d'acquisition et coûts annuels de fonctionnement d'un appareil de RCS

	Gamma knife (SCAN)*	Accélérateur linéaire dédié (SCAN)	Accélérateur linéaire adapté (SCAN)
Coût de l'appareil	7,05 millions	2,86 millions	1,51 million
Frais d'aménagement[1]	1,31 million	1,58 million	1,58 million
Total	8,36 millions	4,44 millions	3,09 millions
Coûts annuels de fonctionnement			
Coûts du personnel	**314 300**[3]	**500 000**[3]	**250 000**[4]
Médecins[2]	157 143	209 524	104 726
Radiophysiciens	95 238	95 238	33 333
Autres	61 919	195 238	111 941
Ressources matérielles[5]	**202 190**	**283 143**	**228 973**[6]
Maintenance seulement[7]	171 429	220 000[8]	197 143[8]
Total	516 490	783 143	478 973

* Basé sur un taux de change en vigueur en 1995 (1 $CAN = 1,05 DM).

1. Les frais d'aménagement varient selon le site choisi (p. ex., construction ou non).
2. Les coûts du personnel médical sont fondés sur les salaires annuels des médecins.
3. Les salaires versés restent semblables jusqu'à concurrence de 200 patients : au-dessus de ce nombre, il faut ajouter 20 % au coût de base.
4. Les salaires versés restent semblables jusqu'à concurrence de 100 patients : au-dessus de ce nombre, il faut ajouter 20 % au coût de base.
5. Le calcul de ces coûts est fondé sur une utilisation optimale de l'équipement et vise les besoins en eau et en électricité, le nettoyage, la dosimétrie, la vérification des mesures de radioprotection et la maintenance. Le coût annuel du nettoyage et des tests de radioprotection est identique pour tous les appareils.
6. Calcul fondé sur l'utilisation de l'appareil en vue de la RCS dans 50 % des cas.
7. Ce coût ne varie pas avec le nombre de malades traités.
8. Inclut également la maintenance des accessoires nécessaires à la RCS.

Source : [Königsmaier *et al.*, 1998]

Il n'y a pas d'intervalle prescrit pour le remplacement des sources de cobalt, mais le temps de traitement s'allongera graduellement avec la désintégration progressive de ces sources et le coût d'utilisation augmentera en conséquence. On pourrait calculer le meilleur moment pour changer les sources utilisées avec chaque appareil gamma knife par analyse du coût, mais le choix du moment revient à l'utiliseur. Le fabricant propose de remplacer les sources tous les 7 ans alors que les

calculs présentés dans les rapports du CHUS [CHUS, 2000] et de Königsmaier [Konigsmaier *et al.*, 1998] sont respectivement fondés sur des périodes de 8 et 10 ans.

Le chercheur Königsmaier et ses collaborateurs ont également évalué le coût total d'un traitement par RCS suivant l'équipement utilisé et le nombre annuel d'interventions (tableau 10).

Tableau 10
Coût total du traitement par patient selon l'appareil utilisé

Nombre d'interventions	Gamma knife ($CAN)	Accélérateur linéaire dédié ($CAN)	Accélérateur linéaire adapté ($CAN)
100	12 482 *(10 911)*	12 968 *(10 873)*	8 897 *(7 849)*
150	8 327 *(7 229)*	8 780 *(7 383)*	6 537 *(5 699)*
200	6 249 *(5 463)*	6 536 *(5 488)*	
225	5 836 *(4 998)*	6 265 *(5 147)*	
250	5 254 *(4 500)*	5 649 *(4 644)*	

Remarques :
- Basé sur un taux de change en vigueur en 1995 (1 $CAN = 1,05 DM).
- Le coût total inclut l'amortissement annuel des frais d'acquisition et d'aménagement, les frais d'intérêt à un taux annuel de 6 % imputé sur le capital investi (respectivement 1005, 618 et 532 $ par patient d'après l'estimation), les coûts annuels de fonctionnement et les salaires versés (personnel permanent et supplémentaire), y compris le salaire des médecins.
- Selon l'hypothèse que le gamma knife et l'accélérateur ont une durée de vie respective de 20 et 10 ans.
- Les chiffres entre parenthèses correspondent au coût total du traitement par patient selon l'appareil utilisé, à l'exclusion du salaire des médecins.

Source : [Königsmaier *et al.*, 1998]

Dans leurs conclusions, les auteurs de cette étude considèrent le gamma knife comme une technologie avantageuse si le nombre de patients traités est élevé et que l'appareil est utilisé de façon optimale. En supposant qu'il offre un rendement technique égal, l'accélérateur linéaire adapté serait plus approprié si le nombre de patients à traiter est moins élevé (inférieur à 150). Dans ce rapport, le coût d'un traitement par gamma knife va de 8 327 à 5 254 dollars canadiens pour la fourchette de patients traités allant de 150 à 250. En Alberta et en Ontario, le coût d'un traitement au moyen de l'accélérateur linéaire a été évalué à respectivement 4 000 et 8 000 dollars canadiens (voire 11 000) en 1996 [Schneider et Hailey, 1998].

L'agence australienne MSAC a comparé uniquement les coûts de l'appareil par traitement sans tenir compte des frais de fonctionnement. Suivant les scénarios proposés, le gamma knife coûte de 1,7 à 2,9 fois plus cher que l'accélérateur linéaire adapté [MSAC, 2001]. Cette situation s'explique par le fait que le coût du gamma knife contribue pour environ 60 % à l'ensemble des coûts par traitement.

En outre, ces calculs sont fondés sur l'hypothèse que la durée de vie du gamma knife varie entre 10 et 14 ans, celle de l'accélérateur linéaire, entre 6 et 14 ans, et que l'on remplace la source de cobalt tous les 5 à 7 ans.

Au CHUS, on évalue que chaque traitement par gamma knife coûte en moyenne 4 054 dollars canadiens pendant les 5 premières années de vie de l'appareil (calcul fondé sur le traitement annuel de 167 patients) et 3 027 dollars à compter de la cinquième année (régime de croisière) (tableau H.4 de l'annexe H) [CHUS, 2000]. Toutefois, ces évaluations excluent les honoraires professionnels des médecins (au Québec, le paiement se fait à l'acte et va de 540 à 810 dollars canadiens suivant que la technique de localisation de la lésion est externe ou interstitielle), l'amortissement des frais d'aménagement, l'intérêt sur le capital investi et quelques autres éléments de coût comme l'énergie : si on tient compte de ces facteurs, le coût par traitement dépasse légèrement le coût évalué par le chercheur Königsmaier et ses collaborateurs.

Voici deux remarques au sujet de ces évaluations :

- D'une part, s'il est relativement facile d'établir les coûts (achat, fonctionnement et maintenance) liés au gamma knife (un seul fabricant), il n'en va pas de même pour les accélérateurs linéaires, surtout pour les accélérateurs linéaires dédiés (plusieurs fabricants, nombreux modèles).
- D'autre part, en raison de l'évolution technologique de la RCS en général, et des accélérateurs linéaires dédiés en particulier, il faut effectuer toute comparaison entre les nouveaux modèles de gamma knife et les accélérateurs linéaires dédiés les plus récents avec circonspection.

Les tableaux H.3, H.4 et H.5 de l'annexe H exposent les coûts d'achat, de fonctionnement et de maintenance des divers appareils de RCS relevés dans les quatre rapports retenus. Ces données permettent, d'une part, d'apprécier l'écart de prix existant entre le gamma knife et les accélérateurs linéaires suivant les auteurs et, surtout, l'année de réalisation de l'étude et les variations des coûts de fonctionnement du gamma knife, selon le nombre d'interventions et l'inclusion ou non des frais d'investissement.

8.2 Comparaison entre la RCS et la neurochirurgie

Les analyses économiques comparant la RCS et la microchirurgie ont porté essentiellement sur les SV et les métastases cérébrales; toutes arrivent aux conclusions suivantes :

- En comparant les coûts des traitements (exérèse chirurgicale et RCS), on remarque deux grands écarts relatifs aux éléments suivants :
  - les coûts hospitaliers (incluant l'hospitalisation et l'intervention) : la chirurgie est 1,5 fois plus onéreuse que la RCS;
  - les honoraires et salaires des intervenants (chirurgiens, anesthésistes, physiciens, etc.) : ils sont 1,5 fois plus coûteux pour la microchirurgie.

D'après les évaluations faites à partir du système de diagnostics regroupés pour la gestion, le coût de la craniotomie, en l'absence de complications, s'élève à 5 366 dollars au Manitoba [Jacobs *et al.*, 1999], à 7 273,52 dollars en Alberta [Jacobs et Bachinsky, 1997] et à 8 256 dollars au Québec [Ministère de la Santé et des Services sociaux, 2000]. Les différences observées sont liées à la durée de l'hospitalisation (p. ex., 6,3 jours au Manitoba et 9 jours au Québec).

L'étude menée au Royaume-Uni par le chercheur Charny confirme ces résultats : la RCS coûte moitié moins cher que le traitement chirurgical [Charny, 2000].

- Les complications postopératoires constituent une des variables influentes mises au jour dans cette évaluation [Charny, 2000]. En effet, elles sont en partie responsables de la fluctuation des coûts de chirurgie en présence des indications mentionnées. Parmi ces complications figurent les suivantes :
  - les hémorragies;
  - les infections;
  - l'atteinte du nerf facial pouvant entraîner une paralysie faciale et exiger une deuxième intervention chirurgicale;
  - la formation postopératoire d'une fistule cérébrospinale (25 % des cas), exigeant une deuxième intervention et l'allongement de l'hospitalisation.

Le tableau 11 reprend les principaux points mis en cause dans les différences observées entre la RCS et la microchirurgie en ce qui a trait au coût du traitement.

Tableau 11
Comparaison entre la RCS et la microchirurgie

Type de traitement	Avantages	Inconvénients
RCS	• **Brièveté du séjour à l'hôpital : maximum de 12 heures.*** • Intervention non effractive. • **Absence d'anesthésie générale.** • **Peu ou pas de complications.** • Conséquences psychosociales : la RCS est mieux acceptée par le malade et est liée à une meilleure qualité de la vie. • **Période de convalescence réduite au minimum.**	• Risque d'hémorragie après l'oblitération des MAV. • Longueur du délai entre la RCS et la diminution de la sécrétion hormonale. • Impossibilité d'examiner visuellement les lésions (sinon par imagerie).
Microchirurgie	• Action parfois rapide sur la compression tumorale, la sécrétion hormonale; possibilité de tarir les hémorragies immédiatement en cas de MAV; • Efficacité en cas de lésions volumineuses et contre certaines lésions particulières; absence d'œdème.	• **Aléas de toute intervention chirurgicale** : risque infectieux, problèmes liés à l'anesthésie générale. • **Hospitalisation moyenne de 8,9 jours au Québec.**** • Risques liés à la neurochirurgie si tumeur de siège critique ou d'accès difficile. • Conséquences psychosociales difficilement acceptables pour certains malades. • **Convalescence relativement longue, même en l'absence de complication.**

* Remarque : Les éléments en gras sont, avec le coût de l'appareil et les frais d'exploitation, ceux qui contribuent à rendre la RCS plus efficiente que la microchirurgie.

** Durée moyenne de séjour (source : Ministère de la Santé et des Services sociaux).

8.3 Rapport coût-efficacité

Comme nous l'avons constaté, aucune étude de conception rigoureuse (randomisation, comparaison) n'a visé à comparer les divers appareils employés en présence des mêmes indications. En effet, les études effectuées portent sur des indications différentes, divers stades d'évolution ou sur le traitement consécutif à l'échec thérapeutique. De plus, l'évaluation des images réalisées avant et après les interventions dépend toujours de la technologie appliquée et des logiciels utilisés.

La seule étude comportant une analyse coût-efficacité a été menée par le chercheur Rutigliano et ses collaborateurs et visait à comparer la RCS par gamma knife et la chirurgie, en présence de métastase cérébrale unique [Rutigliano *et al.*, 1995]. Il s'agit d'une évaluation fondée sur les résultats d'études menées entre 1974 et 1994 et qui répondaient à des critères d'inclusion stricts. Les chercheurs ont retenu trois études portant sur la neurochirurgie et une sur la RCS au gamma knife. Les coûts ont été évalués du point de vue d'un régime d'assurance public, soit le coût remboursé par Medicare en 1992 (tableau 12).

Tableau 12
Évaluation des coûts suivant le type d'intervention

	Radiochirurgie par gamma knife ($US)	Chirurgie ($US)
Préparation du patient	1 118 $	1 118 $
Coûts hospitaliers	10 680 $[1]	16 710 $[2]
Honoraires du personnel médical	2 015 $[3]	3 363 $[4]
Soins postopératoires	6 396 $	6 396 $
Total	20 209 $	27 587 $

1. Comprenant les frais liés à l'hospitalisation et à l'intervention (9 787 $US).
2. Pour un séjour consécutif à la résection incomplète de la tumeur.
3. Honoraires du personnel en charge de la RCS.
4. Honoraires du personnel en charge de l'opération (chirurgien et anesthésiste).

Source : Évaluation faite à partir des données Medicare publiées en 1992 [Rutigliano *et al.*, 1995].

En l'absence de complications, les coûts de prise en charge complète par patient s'élèvent à environ 20 209 et 27 587 dollars américains respectivement selon que l'on recourt à la RCS et à l'exérèse chirurgicale (tableau 12). Le traitement des complications secondaires à la RCS et à la chirurgie coûte au moins 2 534 et 2 874 dollars américains par patient respectivement. Si on prend le coût des complications en compte, le coût total de la RCS et de la chirurgie passe à 22 743 et 30 461 dollars américains respectivement.

La survie attribuée à la chirurgie associée à la radiothérapie, à la RCS et à la radiothérapie fractionnée seule s'élève respectivement à 11,37, 11 et 4,76 mois en moyenne.

En ce qui a trait à l'analyse coût-efficacité, le paramètre considéré par les auteurs était l'allongement de la survie, exprimé sous forme d'indice d'année de vie gagnée suivant l'intervention pratiquée (survie médiane exprimée en mois, divisée par 12). Cet indice a une valeur de 0,948 pour la neurochirurgie associée à la radiothérapie, de 0,917 dans le cas de la RCS et de 0,397 dans celui de la radiothérapie seule.

L'analyse du rapport coût-efficacité (coût total, divisé par l'indice d'année de vie gagnée suivant l'intervention) révèle donc que la RCS par gamma knife est plus efficiente que la chirurgie (24 811 et 32 149 dollars américains respectivement).

Il faut cependant remarquer que ces résultats sont calculés à partir de quatres études différentes, que les traitements chirurgicaux sont administrés par des équipes de composition différente et que les foyers primitifs des métastases sont plus ou moins hétérogènes (poumon, mélanome, etc.).

8.4 Conclusion

Évaluation du coût du traitement

- En excluant les honoraires des médecins, on peut évaluer le coût d'emploi du gamma knife à environ 4 500 dollars canadiens par patient si on traite 250 patients par an. Si la comparaison porte sur un nombre équivalent de patients traités, chaque traitement réalisé au moyen du gamma knife coûterait un peu moins que si on se sert d'un accélérateur linéaire dédié (en supposant que la durée de vie des appareils est de 20 et 10 ans respectivement) et plus cher que le traitement administré au moyen d'un accélérateur linéaire adapté. Il faut préciser toutefois que si l'emploi de l'accélérateur linéaire adapté est partagé entre la radiothérapie et la radiochirurgie, le nombre de cas pouvant être traités par radiochirurgie dans chaque installation plafonnerait.
- Le nombre de patients traités est une importante variable de l'évaluation du coût moyen par traitement, puisque ce coût (excluant les honoraires médicaux) peut passer de 11 000 à 4 500 dollars canadiens à mesure que le nombre d'interventions pratiquées au moyen du gamma knife et de l'accélérateur linéaire dédié passe de 100 à 250. La capacité optimale de traitement est toutefois conditionnée par le délai d'atteinte de cette capacité et le nombre de cas vraiment admissibles dans la population.

Évaluation des répercussions économiques

- Selon l'évaluation du CHUS, les coûts d'acquisition et d'aménagement du gamma knife s'élèvent à environ 6,44 millions de dollars. Un accélérateur linéaire dédié coûterait environ la moitié de ce montant, mais entraînerait des coûts de fonctionnement (ressources matérielles et humaines) de 50 % plus élevés. Il s'ensuit que les coûts totaux, incluant l'amortissement des appareils, des sources et de l'aménagement, sont à peu près équivalents. En ce qui concerne l'accélérateur linéaire adapté, son coût total serait de 15 à 30 % inférieur à celui du gamma knife compte tenu d'un volume de traitement annuel variant entre 175 et 100. Toutes ces évaluations sont fondées sur l'acquisition d'appareils neufs.
- En supposant que 250 patients sont traités annuellement, les frais de fonctionnement (excluant les honoraires médicaux) de chaque

appareil gamma knife s'élèvent à 1,125 million de dollars canadiens. Par comparaison, les charges récurrentes liées au fonctionnement d'un accélérateur linéaire dédié et de deux accélérateurs linéaires adaptés (pour traiter le même nombre de cas) s'élèveraient respectivement à 1,161 et à environ 1,5 million de dollars (d'après l'évaluation effectuée en Autriche).

- Suivant l'évaluation prudente du nombre de cas admissibles à la radiochirurgie, si on voulait traiter de 300 à 400 cas, il faudrait multiplier les montants indiqués par un facteur allant de 1,4 à 1,6. Toutefois, cet accroissement serait encore plus important s'il faut répartir les cas entre deux installations par exemple, puisque le coût par traitement augmente à mesure que le nombre de cas traités diminue.

Rapport coût-efficacité

Par ailleurs, il est difficile de procéder à une analyse coût-efficacité à cause des contraintes suivantes :

- Sur le plan de l'efficacité clinique, aucune donnée probante n'appuie la supériorité d'un appareil sur l'autre. La majorité des études ne comportent pas de répartition aléatoire et traitent le plus souvent d'affections ou d'états cliniques variés sans qu'on puisse appliquer de norme de comparaison.
- Les quelques études qui portaient sur le coût des traitements restent souvent tributaires de l'état clinique du patient et du type de traitement considéré (traitement de première intention, traitement des récurrences, RCS adjuvante).

En fin de compte, si on retient l'hypothèse que le traitement est d'égale efficacité peu importe l'appareil utilisé, le critère de comparaison économique se limite au coût par traitement. Toutefois, les évaluations ne permettent pas de dégager de différence importante entre l'accélérateur linéaire dédié et le gamma knife, dont les performances cliniques sont plus comparables. Enfin, le nombre de cas réellement admissibles et effectivement traités reste un facteur crucial de l'efficience.

9

DISCUSSION

La RCS est une technique relativement « ancienne » qui n'a véritablement pris son essor qu'au cours des dix à quinze dernières années. L'intérêt pour cette forme de traitement tient aux deux facteurs suivants :

- d'une part, la volonté des thérapeutes de fournir le traitement le plus adapté et donc le plus efficace possible aux malades atteints de certaines affections;
- d'autre part, l'émergence d'un nouveau domaine de compétence, la neuroradiochirurgie stéréotaxique.

Ce deuxième point est la source de positions opposées, voire de controverses, à propos de l'analyse des résultats d'études. Ce type d'affrontement d'opinions touche aussi bien les radiothérapeutes que les neurochirurgiens, ces spécialistes ayant chacun une expertise bien établie dans leur champ de pratique respectif. La question de l'appropriation de ce champ thérapeutique est souvent évoquée dans les publications et les commentaires des uns et des autres.

L'élément de réflexion qui nous semble essentiel à l'élaboration de recommandations vise l'attitude des spécialistes quant au choix à faire entre l'accélérateur linéaire dédié et le gamma knife. Compte tenu des données existantes, le cyclotron, l'accélérateur linéaire ou l'accélérateur linéaire adapté ne peuvent entrer dans le cadre d'une évaluation comparative que si la question posée ne se limite pas à la RCS telle qu'elle est définie actuellement. En effet, cette question doit être abordée dans le cadre plus général du traitement des tumeurs faisant appel aux rayonnements (nous n'utiliserons pas le terme radiothérapie volontairement afin d'inclure la RCS dans cette notion).

À l'échelle internationale, les recommandations des diverses agences d'évaluation dépendent pour une bonne part du contexte et des perspectives de mise en œuvre de la RCS. Cependant, la plupart des agences d'évaluation reconnaissent dans leur rapport respectif (AHFMR en Alberta [Schneider et Hailey, 1998], *Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias* en Espagne [AETS, 1997], *Oregon Health Resources Commission* en Oregon, [OHRC, 1997], Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé en France [ANAES, 2000] et *Medicare Services Advisory Committee* en Australie [MSAC, 2001]) le caractère spécifique de l'activité de RCS et soulignent la difficulté d'affirmer la supériorité d'une des techniques sur les autres. Cette incapacité de se prononcer est essentiellement due aux différences d'usage de chacun des appareils, à la disparité des processus thérapeutiques et des affections traitées, et, surtout, à l'absence d'études comparatives portant sur l'efficacité des techniques. De plus, en l'absence d'analyses coût-efficacité valides, les données économiques existantes n'ont qu'une valeur indicative. Même dans ce cadre, et comme l'exprime très bien l'ANAES, « les résultats sont sujets à caution en raison de la difficulté de transposition des données étrangères ».

Il faut remarquer que ces agences (mis à part l'agence albertaine AHFMR et l'agence australienne MSAC) sont situées dans des pays qui ont accès aux deux types de technologie.

Deux organismes n'arrivent pas aux mêmes recommandations; dans ses conclusions, le CEDIT « ne voit pas d'argument décisif pour recommander l'acquisition d'un Gamma Knife, appareil beaucoup plus coûteux qu'un accélérateur linéaire », et le MSAC conclut « qu'il n'existe pas à ce jour assez de données comparatives sur l'innocuité, l'efficacité et

l'efficience du gamma knife et rejette par conséquent l'octroi d'un budget supplémentaire à cet égard » [traduction libre].

Pour mieux interpréter ces conclusions, il faut prendre en considération les deux points suivants, qui ont influé considérablement sur ces recommandations :

- Dans le cas du CEDIT :
  - Le contexte : le rapport du CEDIT a été publié en 1997, soit trois ans avant celui de l'ANAES, en réponse à une demande précise et dans le cadre d'un projet visant l'acquisition d'un gamma knife par l'Assistance Publique - Hôpitaux de Paris. De plus, il s'agissait d'un projet visant à doter la France d'un deuxième appareil de ce type (puisque qu'on utilise déjà un tel appareil à Marseille).
  - L'analyse « comparative » : cette analyse ne touche pas seulement la RCS mais est effectuée dans une perspective plus large, visant l'acquisition de moyens d'offrir le traitement par irradiation. Tout en reconnaissant qu'« aucun argument ne permet d'affirmer la supériorité de l'une ou l'autre des technologies utilisées dans le cadre de la RCS (gamma knife ou accélérateur linéraire) », le CEDIT admet que « les procédures d'assurance de qualité sont plus complexes » pour l'accélérateur linéaire et que « la simplicité relative de l'emploi et la robustesse plaident en faveur du gamma knife ». De plus, le point essentiel sur lequel cette recommandation est fondée est « surtout la limitation de l'appareil (gamma knife) au traitement des lésions encéphaliques ».
- Dans celui du MSAC :
  - Le contexte : le MSAC a évalué le gamma knife et la pertinence d'acquérir un tel appareil compte tenu du contexte australien, en réponse à une demande du ministère de la santé de l'Australie. L'Australie exploite huit accélérateurs linéaires qui sont adaptés en vue de la RCS.
  - L'analyse comparative : a) la comparaison a porté essentiellement sur l'accélérateur linéaire adapté et le gamma knife, et l'évaluation ne vise que trois indications (MAV, métastases cérébrales et SV); b) les scénarios considérés dans le calcul des coûts de l'équipement par traitement sont fondés sur des hypothèses de comparaison différentes de celles qu'on trouve dans les rares rapports d'études publiés à ce sujet (durée de vie des appareils, période de renouvellement de la source de cobalt).
  - La conclusion : le MSAC reconnaît que « la RCS peut être efficace dans des groupes précis de porteurs de lésions inaccessibles par microchirurgie ou atteints d'affections concomitantes » et « qu'il n'existe aucune différence entre l'accélérateur linéaire et le gamma knife sur le plan de l'efficacité » [traduction libre]. Cette dernière affirmation n'est pas corroborée par les nombreuses publications, qui portent le plus souvent sur l'utilisation d'appareils différents en présence d'autres affections et ne permettent donc pas de comparer l'efficacité respective des appareils.

Dans ses conclusions, l'ANAES ajoute qu'il faut « qu'au moins un centre utilisant un Gamma Knife et au moins un centre utilisant un Linac dédié soient disponibles» et « que les centres dédiés collaborent dans les travaux de recherches cliniques afin de permettre une évaluation comparative des deux technologies ».

Ces diverses analyses sont fondées sur les choix prioritaires que doivent prendre les décideurs politiques en matière de santé, étant donné les besoins de la population, le développement des services appropriés à ces besoins et les contraintes économiques, mais également en matière de recherche clinique et fondamentale en santé. Les recommandations qui pourraient découler de la présente évaluation devraient tenir compte de ces préoccupations plus générales, en plus de s'appuyer sur les meilleures données scientifiques possibles, qu'on a cherché à synthétiser dans ce rapport et ceux d'autres agences.

10

CONCLUSION

L'analyse des données a permis de dégager trois paliers d'évaluation : le rôle de la RCS, l'efficacité de cette forme de traitement compte tenu de l'appareil utilisé et, enfin, le choix d'une technique appropriée au Québec. Voici les conclusions précises liées à chacun de ces paliers.

La radiochirurgie stéréotaxique

- La RCS est une forme de traitement dont l'innocuité est admise.
- L'efficacité de cette démarche thérapeutique est établie pour un certain nombre d'indications, dont les suivantes : métastases cérébrales, MAV et, comme solution de rechange à la chirurgie classique, en cas de difficultés interventionnelles et dans la prévention des complications secondaires aux traitements standard en présence de méningiomes et de SV; la RCS est une démarche prometteuse dans le traitement de l'adénome hypophysaire, de certaines tumeurs de la base du crâne et de troubles fonctionnels précis.
- Le coût de la RCS est inférieur à celui de la chirurgie pour certains types de lésions cérébrales et quelques affections cliniques.
- Compte tenu de l'évolution des technologies et des coûts liés à la RCS, les appareils qui pourraient le mieux répondre aux critères d'efficacité et d'innocuité sont l'accélérateur linéaire dédié et le gamma knife.
- Le recours à l'accélérateur linéaire adapté reste possible mais limité en cas de lésions siégeant tout près de structures vulnérables et les manipulations nécessaires à l'adaptation de l'équipement en vue de la RCS peuvent être une source d'imprécision du ciblage des faisceaux. De plus, la nécessité d'effectuer un contrôle de qualité avant chaque traitement allonge le délai d'intervention.
- Actuellement, le Québec a manifestement besoin d'installations de RCS. En effet, si l'on considère l'ensemble des lésions admissibles à la RCS colligées à partir des données et des évaluations existantes, plus de 300 patients pourraient bénéficier de la RCS.

Efficacité thérapeutique compte tenu de l'appareil utilisé

- Même si en théorie, le gamma knife et l'accélérateur linéaire dédié conviennent tous deux davantage aux diverses indications de la RCS, le développement technologique dans le domaine particulier de la RCS (particulièrement dans le cas de l'accélérateur linéaire dédié) et l'absence d'essais comparatifs à répartition aléatoire portant sur une même indication ne permettent pas de conclure à la supériorité de l'un ou l'autre de ces appareils sur le plan de l'efficacité. Cependant, le degré de précision offert par le gamma knife permet de traiter des lésions qui ne font pas plus de deux millimètres et qui touchent des structures vitales, comme les nerfs crâniens, le chiasma optique et le tronc cérébral, sans entraîner (théoriquement) de lésions aux tissus sains.

La RCS dans le contexte québécois

Compte tenu des connaissances actuelles sur les aspects cliniques, économiques, techniques et épidémiologiques, et de la nécessité de bien articuler l'offre des services de RCS et les besoins en

recherche, l'Agence d'évaluation des technologies et des modes d'interventions en santé recommande qu'un centre de radiochirurgie spécialisé doté d'un appareil de type gamma knife soit mis sur pied dans un centre hospitalier universitaire. Le lieu d'implantation de ce centre spécialisé dépendra de l'accessibilité géographique et (ou) fonctionnelle et de corridors de services bien établis.

L'institution retenue devra se doter des moyens logistiques (structurels et professionnels) nécessaires à la réalisation de ce genre de traitement. La présence obligée d'une équipe pluridisciplinaire (neurochirurgien, neuroradiologue, radiothérapeute, radiophysicien, personnel paramédical) devant avoir un mode de fonctionnement interdisciplinaire, la nécessité d'assurer une qualité continue dans la prise en charge des malades et le devoir de promouvoir l'acquisition de nouvelles compétences professionnelles justifient clairement que la structure d'accueil soit universitaire.

Cette conclusion reste conditionnée à l'évolution technologique des diverses catégories d'appareils et aux thérapeutiques émergentes (radiothérapie stéréotaxique fractionnée) au moment où la décision de créer un centre offrant des services de RCS sera prise.

ANNEXES

Annexe A
Caractéristiques techniques des divers appareils de RCS

Appareil	Cyclotron	Gamma knife	Accélérateur linéaire
Type de rayons	Protons, rayons α,...	Rayons γ	Rayons X
Source	Ionisation de particules (p. ex., hydrogène)	Cobalt 60	Bombardement d'une cible de tungstène
Énergie/particule	de 150 à 235 MeV	de 1,17 à 1,33 MeV	de 1 à 25 MeV
Précision	0,1 mm	0,2 mm	Jusqu'à 0,2 mm*
Configuration	Source unique fixe Patient mobile	Sources multiples fixes Patient fixe	Source mobile Patient mobile

* La précision varie avec le modèle.

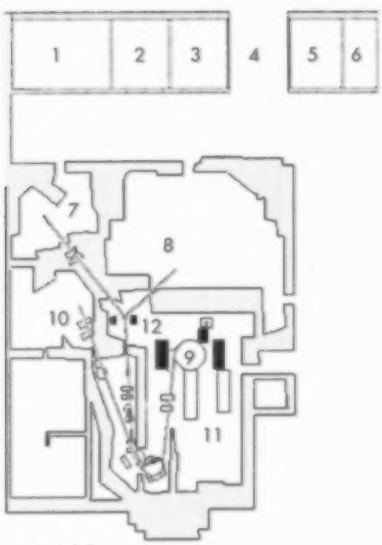
Annexe B
Principales différences entre les appareils de RCS

Type d'appareil	Cyclotron	Accélérateur linéaire modifié (partagé)	Accélérateur linéaire dédié	Gamma Knife
Caractéristiques et propriétés	• Appareil utilisé dans de nombreuses sphères de la recherche. • Fabrication par prototype.	• Accélérateur linéaire auquel on ajoute des accessoires (p. ex., collimateur et logiciel pour l'utilisation en RCS).	• Accélérateur linéaire fabriqué en vue de la RCS exclusivement. • Propriétés du collimateur multilames.	• Appareil exclusif à la RCS.
Avantages	• Très grande précision.	• Coût d'acquisition.	• Coût d'acquisition. • Diversité des collimateurs. • Possibilité de traiter des lésions irrégulières.	• Radioprotection peu onéreuse. • Stabilité de la précision.
Inconvénients	• Structure et équipement lourds. • Prix élevé.	• Radioprotection onéreuse. • Réglage pouvant être une source d'imprécision du ciblage des faisceaux. • Longueur du délai d'intervention (contrôle de qualité avant chaque traitement).	• Radioprotection onéreuse. • Longueur du délai d'intervention (contrôle de qualité avant chaque traitement).	• Coût d'acquisition élevé. • Remplacement des sources de cobalt (tous les 8 ans).

Annexe C
La protonthérapie

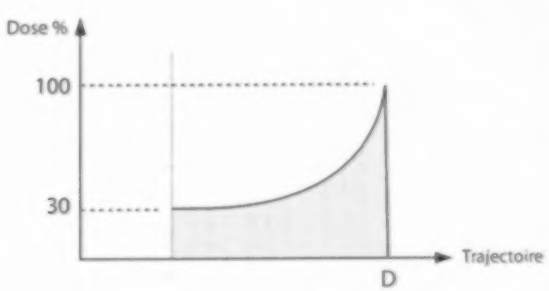
Figure C.1
Unité de protonthérapie

1) Salle de mesure
2) Salle de dosimètrie
3) Bureau médical
4) Entrée principale
5) Secrétariat
6) Salle d'attente
7) Salle de traitement N° 1
8) Salle de traitement N° 2
9) Synchrocyclotron
10) Future salle de traitement N° 3
11) Salle du synchrocyclotron
12) Aiguillage



Source : Centre de protonthérapie d'Orsay, France (reproduction autorisée)

Figure C.2
Schéma du pic de Bragg



Ce schéma représente la distribution de la dose le long de la trajectoire des protons. La dose administrée augmente à mesure que l'énergie des particules diminue.

Source : Centre de protonthérapie d'Orsay, France (reproduction autorisée)

Annexe D
L'accélérateur linéaire

Figure D.1
Schéma d'une variante d'accélérateur linéaire (source mobile et patient mobile)

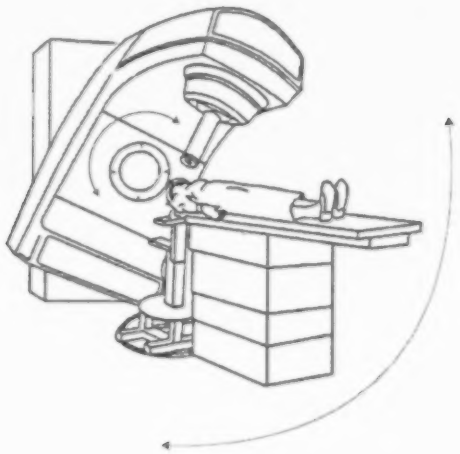
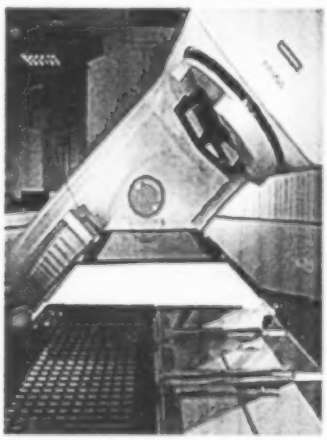


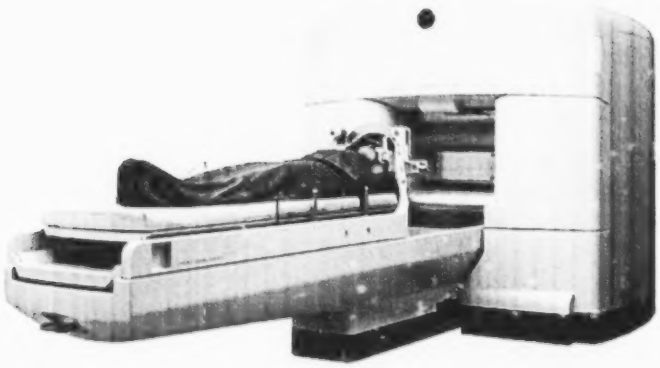
Figure D.2
Accélérateur linéaire à collimateur multilames 3D intégré (PRIMUS Linear®)



Source : Siemens Canada Limitée (reproduction autorisée)

Annexe E
Le gamma knife

Figure E.1
Appareil gamma knife (Leksell Gamma Knife®)



Source : Elekta Instrument Inc. (reproduction autorisée)

Annexe F
Lois et règlements visant la radiochirurgie

En vertu de la *Loi sur les aliments et drogues* et de la *Loi sur les dispositifs émettant des radiations*, Santé Canada réglemente la vente d'équipement médical (p. ex., appareils à rayons X) et de médicaments contenant des radioisotopes, et celle des accélérateurs de particules utilisés à des fins médicales, afin d'assurer la sécurité des opérateurs et des patients quand l'équipement, les médicaments et les accélérateurs sont utilisés conformément aux instructions, et afin d'assurer leur efficacité eu égard aux objectifs visés.

En vertu de la *Loi sur la sûreté et la réglementation nucléaires*, la Commission canadienne de sûreté nucléaire réglemente la possession et l'utilisation de substances radioactives, notamment l'utilisation de radioisotopes dans l'équipement médical et l'emploi à des fins médicales d'accélérateurs de particules produisant de l'énergie nucléaire.

Actuellement, l'utilisation des accélérateurs linéaires à usage médical et des cyclotrons est régie par le *Règlement sur les installations nucléaires et l'équipement réglementé de catégorie II* (si l'appareil produit plus de 50 MeV, il est assujetti au *Règlement sur les installations nucléaires de catégorie I*). Quant aux accélérateurs de type gamma knife, ils sont régis par le Règlement sur les substances nucléaires et les appareils à rayonnement.

Sont énumérés ci-dessous les lois et les règlements visant le matériel de radiothérapie et la radioprotection :

- Lois et règlements fédéraux :
  - *Loi sur la sûreté et la réglementation nucléaires* (L.C. 1997, ch. 9 et en particulier l'article 44);
  - *Règlements sur les substances nucléaires et les appareils à rayonnement* (C.P. 2000-787);
  - *Loi concernant les aliments, drogues, cosmétiques et instruments thérapeutiques* (L.R.C. (1985), c.F-27);
  - *Loi sur les dispositifs émettant des radiations* (L.R.C. 1985, ch. R-1).
- Lois et règlements provinciaux :
  - *Loi sur la protection de la santé publique* (L.R.Q., c.P-35);
  - *Loi sur la qualité de l'environnement* (L.R.Q., c.Q-2);
  - *Loi sur la santé et la sécurité au travail* (L.R.Q., c.S-21);
  - *Loi sur les services de santé et les services sociaux* (L.R.Q., c.S-42).
- Fondée en 1906, la Commission électrotechnique internationale (CEI) est un organisme mondial qui élabore et publie des normes internationales visant tout ce qui a trait à l'électricité, à l'électronique et aux technologies apparentées. La Commission groupe plus de 50 membres, dont le Canada (Conseil canadien des normes). Les normes sont des publications qui découlent d'un consensus international sur un domaine technologique particulier et ont pour objectif premier de promouvoir le commerce international. Le consensus est obtenu à la suite d'un processus rigoureux nécessaire à l'approbation et à la publication de normes internationales.

Voici les normes internationales (CEI) et canadiennes (CAN/CSA) sur le contrôle de la qualité des accélérateurs d'électrons pour usage médical et des appareils gamma knife :

- CAN/CSA-22.2 n 114-M90 : matériel d'imagerie diagnostique et de radiothérapie;
- CEI/TR3 61859 (1997-05) : directives pour la conception des salles de traitement de radiothérapie;
- CEI 62083 (2000-11) : appareils électromédicaux – Règles particulières de sécurité pour les systèmes de planification de traitement en radiothérapie;
- CEI 60601-2-1 (1998-06) : appareils électromédicaux – Partie 2-1 : règles particulières de sécurité pour les accélérateurs d'électrons dans la gamme de 1 MeV à 50 MeV;
- CEI 60601-2-8 (1999-04) édition consolidée : appareils électromédicaux – Partie 2-8 : règles particulières de sécurité pour les équipements à rayonnements X de thérapie fonctionnant dans la gamme de 10 kV à 1 MeV);
- CEI 60601-2-11 (1997-08) / CAN/CSA-C22.2 n 601.2.11-92 : règles particulières de sécurité pour les appareils de gammathérapie;
- CEI 60601-2-17 (1989-09) / CAN/CSA-C22.2 n 601.2.17-94 : appareils électromédicaux – deuxième partie : règles particulières de sécurité des appareils projecteurs de sources radioactives automatiques télécommandés utilisés en radiation par rayonnement gamma;
- CEI 60976 (1989-06) : appareils électromédicaux – accélérateurs médicaux d'électrons – Caractéristiques fonctionnelles;
- CEI 60977; appareils électromédicaux – Accélérateurs médicaux d'électrons dans la gamme de 1 MeV à 50 MeV – Directives pour les mesures des caractéristiques fonctionnelles;
- CEI 61217 (1996-08) : appareils utilisés en radiothérapie – Coordonnées, mouvements et échelles.

Remarque

La liste des normes élaborées par la CEI n'est pas exhaustive et ne comprend pas celles qui visent la radioprotection individuelle et la dosimétrie externe, qui font partie des normes habituellement appliquées en radiothérapie.

Annexe G

Données factuelles

- Suivant les études, l'incidence annuelle des métastases cérébrales se situe entre 2,8 et 12 cas par tranche de 100 000 habitants.
- Une ou plusieurs métastases cérébrales apparaîtront chez 25 à 50 % des porteurs de cancer.
- Entre 5 et 13 % de l'ensemble des métastases sont de siège cérébral.
- À l'autopsie, 50 % des métastases cérébrales sont d'origine pulmonaire ou mammaire.

Tableau G.1A

Fréquence globale des métastases cérébrales suivant le type de cancer primitif

Tumeur primitive	Incidence (%)	Auteurs
Cancer du poumon	de 10 à 80	Nugent [Nugent *et al.*, 1979]
Cancer du sein	de 20 à 30	Wronski [Wronski *et al.*, 1997]
Mélanome	de 5 à 21	Delattre [Delattre *et al.*, 1988]
Choriocarcinome	de 8,8 à 21,4	Ishizuka [Ishizuka *et al.*, 1983]
Cancer digestif	de 1 à 10	Hammoud [Hammoud *et al.*, 1996]
Cancer des testicules	2	Guenot [Guenot *et al.*, 1994]
Cancer des ovaires	2,2	Bruzzone [Bruzzone *et al.*, 1993]
Cancer de l'endomètre	0,9	Cormio [Cormio *et al.*, 1996]

Tableau G.1B

Évaluation du nombre de métastases cérébrales/an suivant le siège du cancer primitif

Siège ou type de tumeur primitive	1996[1]		2000[2]	
	Nbre de cas	Nbre de cas de métastases cérébrales*	Nbre de cas	Nbre de cas de métastases cérébrales*
Poumon	5404	540	5950	595
Sein	4234	846	4500	900
Mélanome	n.p.	n.p.	550	27
Appareil digestif	2760	27	2400	24
Ovaire	605	13	720	16
Endomètre	664	6	850	8

1. Source : Fichier des tumeurs du Québec, 1996.
2. Source : Institut national du cancer du Canada, Statistiques canadiennes sur le cancer 2000.

* Nombre minimal de cas de métastases cérébrales évalué à partir des incidences établies.

n.p. : non précisé

Tableau G.2

Indice de Karnofsky

Indice de Karnofsky*	
100 %	Normal, aucune plainte, aucun signe ou symptôme de la maladie.
90 %	Capable de réaliser les activités normales de la vie quotidienne, symptômes ou signes mineurs de la maladie.
80 %	Capable de réaliser les activités normales de la vie quotidienne avec effort, quelques symptômes ou signes mineurs.
70 %	Capable de se prendre en charge, incapable de mener une activité normale ou de travailler.
60 %	Nécessite une aide occasionnelle, mais peut prendre en charge la plupart de ses soins personnels.
50 %	Nécessite une aide suivie et des soins médicaux fréquents.
40 %	Handicapé, nécessite une aide et des soins particuliers.
30 %	Sévèrement handicapé, l'hospitalisation est indiquée, bien que la mort ne soit pas imminente.
20 %	Hospitalisation nécessaire, très malade, nécessite un traitement de soutien actif.
10 %	Moribond, processus fatal progressant rapidement.

* Cette échelle d'évaluation de la dépendance des malades est communément utilisée dans les soins palliatifs et la présente version est celle que le Ministère de l'Emploi et de la Solidarité (République française) diffuse officiellement [Direction de l'hospitalisation et de l'organisation des soins, 2001].

Tableau G.3

Nombre de tumeurs cérébrales diagnostiquées au Québec (1992 à 1996)

CIM	1992	1993	1994	1995	1996	Total
02191.0 – Cerveau, sauf lobes et ventricules	81	99	104	99	105	488
02191.1 – Lobe frontal	93	96	101	103	100	493
02191.2 – Lobe temporal	63	59	76	65	74	337
02191.3 – Lobe pariétal	49	44	43	60	52	248
02191.4 – Lobe occipital	5	8	9	13	4	39
02191.5 – Ventricules	18	10	17	11	14	70
02191.6 – Cervelet	18	28	20	22	18	106
02191.7 – Tronc cérébral	13	13	10	12	13	61
02191.8 – Autres	89	105	119	116	133	562
02191.9 – Encéphale, sans précision	41	45	39	41	48	214
02192.0 – Nerfs crâniens	4	5	3	1	5	18
02192.1 – Méninges cérébrales	17	16	21	28	26	108
02194.3 – Hypophyse et tractus craniopharyngé	5	5	9	9	4	32
02194.4 – Épiphyse	9	5	4	1	5	24
02198.2 – Peau	7	6	13	9	4	39
02198.3 – Cerveau et moelle épinière	12	22	47	25	15	121
02198.4 – Autres parties du système nerveux	1	1	2	1	2	7
02234.8 – Autres sièges précisés	3	2	2	3	2	12

Source : Fichier des tumeurs du Québec, 1996.

Tableau G.4

Indications potentielles pour la RCS

Affections admissibles	Incidence annuelle (en millions)	Nbre de cas au Québec*	% des cas admissible à la radiochirurgie	Nbre de cas admissibles annuellement à la radiochirurgie
Malformations artérioveineuses	17	119	70	83
Méningiomes	16	112	50	56
Neurinomes	10	70	50	35
Craniopharyngiomes	1,5	10	20	2
Adénomes hypophysaires	12	84	20	17
Métastases solitaires	150	1 050	70	735
Métastases multiples	350	2 450	10	245
Gliomes	50	350	10	35
Autres tumeurs	2,5	17,5	10	2
Total				1 266

* Ce nombre est obtenu en multipliant par 7 l'incidence par million (population du Québec : environ 7 millions).

Source : Communication interne, CHUS

Tableau G.5

Indications de la RCS et évaluation du nombre de candidats admissibles au Québec

Indications	Incidence annuelle/million	% des cas admissibles à la RCS par GK	Nbre de cas par an/million (x 7)	Nbre annuel de cas admissibles à la RCS par GK au Québec
Lésions vasculaires				
•Malformations artérioveineuses	19	70	13	91
Tumeurs bénignes				
•Méningiomes	20	40	8	56
•Tumeurs hypophysaires	21	20	4	28
•Schwannomes vestibulaires	9,4	63	6	42
Tumeurs malignes				
•Métastases (solitaires et multiples)	630	27	170	1 190
•Gliomes	40	25	10	70
Autres tumeurs	12	25	3	21
Désordres fonctionnels				
•Névralgie du trijumeau	43	50	21	147
TOTAL			235	1 645

Source : Leksell Gamma Knife®, (selon une communication écrite remise à l'Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé, décembre 2000).

Annexe H

Tableau H.1

Coût des appareils par patient

Éléments d'évaluation	Gamma knife ($CAN)	Accélérateur linéaire 15 MeV ($CAN)
Appareil et installation	4,07 millions	2,634 millions
Durée de vie	20 ans	10 ans
Coût annuel de fonctionnement[1]	225 600	278 400
Coût de l'appareil (base de 200 patients/an)	1 128	1 392

Remarque : Les coûts sont convertis en dollars canadiens suivant les taux de change en vigueur au moment de l'étude.

1. Incluant le coût du capital par an, la maintenance annuelle et le contrôle de la qualité (trois fois plus élevé pour l'accélérateur linéaire adapté).

Source : [Epstein et Lindquist, 1993]

Tableau H.2

Coût total par patient et par traitement

Éléments d'évaluation	Gamma Knife ($CAN)	Accélérateur linéaire 15 MeV ($CAN)
Coût de l'appareil/patient	1 128[1]	1 392
Dosimétrie		+ 240[2]
Honoraires des médecins		+ 120
Salaire des ingénieurs		+ 240
Salaire des techniciens		+ 240
Total	1 128	2 232

Remarque : Les coûts sont convertis en dollars canadiens suivant les taux de change en vigueur au moment de l'étude.

1. Incluant l'ensemble des honoraires professionnels.
2. (+) coût supplémentaire par traitement par accélérateur linéaire.

Source : Calcul fondé sur le traitement annuel de 200 malades [Epstein et Lindquist, 1993].

Tableau H.3

Coût d'acquisition, d'aménagement et de maintenance d'un appareil gamma knife

Appareil Année	Epstein[1] 1992	Königsmaier[2] 1995	CHUS* 2000	Elekta[3] 2000
Appareil et accessoires	3,59 M$	6,77 M$	5,2 M$[4]	5,236 M$
Aménagement	480 000 $	1 600 000 $	1 222 000 $	616 000 $
Coût annuel des ressources matérielles et de la maintenance	21 600 $[5]	202 190 $	161 750 $	215 600 $[6]
Nombre de patients	200	345	240	250
Coût annuel de maintenance par patient	108 $	586 $	674 $	862 $

* Communication interne, CHUS.

1. Basé sur un taux de change en vigueur en 1992 (1 $CAN = 1,2 $US)
2. Basé sur un taux de change en vigueur en 1995 (1 $CAN = 1,05 DM).
3. Fabricant du gamma knife. Données relatives au modèle C.
4. Incluant les sources de cobalt 60 qui devront être renouvelées tous les 8 ans selon l'évaluation du CHUS.
5. On indique qu'il s'agit d'une sous-évaluation; on ne fait aucune allusion à un contrat d'entretien.
6. Le coût de maintenance est évalué pour une année type à partir de la deuxième année; on l'exprime en dollars constants pour le rendre comparable aux autres coûts évalués.

Remarques :

- Les coûts sont convertis en dollars canadiens suivant les taux en vigueur au moment de la tenue de l'étude (date différente de celle de la publication).
- Le modèle d'appareil utilisé n'est pas précisé dans la majorité des rapports.
- Les diverses évaluations ne comprennent pas les mêmes éléments de coût, n'utilisent pas les mêmes périodes d'amortissement ou s'inscrivent dans des cadres comptables différents. De plus, les quantités et prix relatifs aux ressources humaines et matérielles varient, notamment parce que trois pays différents sont représentés.
- Les écarts importants entre les résultats rapportés par Epstein [1993] et Königsmaier [1998] s'expliquent par la date de publication des deux études mais surtout par la méthodologie d'Epstein pour l'évaluation du coût par patient. Le plus grand écart est imputable aux frais annuels de maintenance seule, qui sont de l'ordre de 12 000 dollars canadiens dans le rapport d'Epstein et de 171 429 dollars canadiens dans celui de Königsmaier. Dans le cadre de ces études, les auteurs ont posé l'hypothèse que le gamma knife a une durée de vie deux fois plus longue que l'accélérateur linéaire (20 et 10 ans respectivement).
- Certaines évaluations sont fondées sur le traitement de 345 malades par an (limite supérieure), voire 500 (gamma knife), alors que le volume de traitement normal recommandé par le fabricant est de 210 patients par an.

Tableau H.4

Coût total du traitement/patient par gamma knife, selon l'étude menée au CHUS

Nombre d'interventions (année d'utilisation)	65 (1re année)[2]	125 (2e année)	185 (3e année)	240 (5e année)
Sans frais d'aménagement	8349	5510	3823	3027
Avec frais d'aménagement[1]	9100	5900	4774	3778
Avec frais d'aménagement et intérêt sur le capital[3]	12095	7458	5826	4557

Remarque : Les coûts sont convertis en dollars canadiens (constants) suivant les taux de change en vigueur au moment de l'étude.

Note : Le coût total inclut les salaires du personnel (excluant les honoraires des médecins), le coût de l'intervention, du démarrage et de la formation (pour la première année), les frais de transport des patients, l'amortissement des sources (réserve pour les remplacer après 8 ans) et de l'appareil gamma knife (étalé sur une période de 20 ans).

1. Les frais d'aménagement de 1,22 million de dollars sont amortis sur une période de 25 ans.
2. L'entretien pour la première année est compris dans le coût d'acquisition.
3. L'intérêt imputé correspond au capital moyen investi (montant de base divisé par 2) multiplié par un taux d'intérêt annuel de 6 %, selon la méthode employée par Königsmaier et ses collaborateurs.

Source : Communication interne, CHUS

Tableau H.5

Coût total du traitement/patient selon l'étude Elekta®

Nombre d'interventions (année d'utilisation)	150 (1re année)	173 (2e année)	228 (4e année)	250 (5e année)	250 (8e année)*
Sans réserve pour le remplacement des sources (évaluation originale d'Elekta)	6571	6717	5869	5096	8467
Avec réserve pour le remplacement des sources	7342	7505	5694	5194	5194
Avec réserve et amortissement de l'appareil sur 20 ans	5597	5992	4546	4147	4147
Avec réserve, amortissement sur 20 ans et intérêt sur le capital	6764	7007	5316	4849	4849

Remarque : Les coûts sont convertis en dollars canadiens (constants) suivant les taux de change en vigueur au moment de l'étude.

Source : Données fournies par la société Elekta (gamma knife, modèle C); la période d'amortissement pour l'appareil même est de 10 ans.

* Changement de la source de cobalt (954 800 $CAN)

RÉFÉRENCES

Adegbite AB, Khan MI, Paine KW, Tan LK. The recurrence of intracranial meningiomas after surgical treatment. J Neurosurg 1983; 58(1):51-6.

Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé (ANAES). Évaluation clinique et économique de la radiochirurgie intracrânienne en conditions stéréotaxiques. Paris : ANAES, 2000.

Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (AETS). Radiocirugía estereotáctica : indicaciones y situación en España. Madrid: Miniserio de Sanidad y Consumo, Instituto de Salud Carlos III, AETS, 1997.

Al-Mefty O, Fox JL, Smith RR. Petrosal approach for petroclival meningiomas. Neurosurgery 1988; 22(3):510-7.

Alexander E 3d., Lindquist C. Special indications: radiosurgery for functional neurosurgery and epilepsy. Dans : Alexander EI, Lindquist C, Lunsford LD, rédacteurs. Stereotactic radiosurgery. New York: McGraw-Hill, 1993, p. 221-5.

Alexander E 3rd, Loeffler JS. Radiosurgery using a modified linear accelerator. Neurosurg Clin N Am 1992; 3(1):167-90.

Alexander E 3rd, Loeffler JS. Radiosurgery for primary malignant brain tumors. Semin Surg Oncol 1998; 14(1):43-52.

Alexander E 3rd, Loeffler JS. The case for radiosurgery. Clin Neurosurg 1999; 45:32-40.

Alexander E 3rd, Moriarty TM, Davis RB, Wen PY, Fine HA, Black PM, *et al.* Stereotactic radiosurgery for the definitive, noninvasive treatment of brain metastases. J Natl Cancer Inst 1995; 87(1):34-40.

Aliès-Patin C, Debeugny G. Évaluation du coût d'un traitement par Gamma Unit hors rémunération médicale. Paris : CNAMTS - Division de la nomenclature, 1994.

Amin-Hanjani S, Ogilvy CS, Candia GJ, Lyons S, Chapman PH. Stereotactic radiosurgery for cavernous malformations: Kjellberg's experience with proton beam therapy in 98 cases at the Harvard Cyclotron. Neurosurgery 1998; 42(6):1229-36; discussion 1236-8.

Arita K, Ikawa F, Kurisu K, Sumida M, Harada K, Uozumi T, *et al.* The relationship between magnetic resonance imaging findings and clinical manifestations of hypothalamic hamartoma. J Neurosurg 1999; 91(2):212-20.

Auchter RM, Lamond JP, Alexander E, Buatti JM, Chappell R, Friedman WA, *et al.* A multiinstitutional outcome and prognostic factor analysis of radiosurgery for resectable single brain metastasis. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1996; 35(1):27-35.

Barbaro NM, Gutin PH, Wilson CB, Sheline GE, Boldrey EB, Wara WM. Radiation therapy in the treatment of partially resected meningiomas. Neurosurgery 1987; 20(4):525-8.

Baxter LR Jr, Schwartz JM, Bergman KS, Szuba MP, Guze BH, Mazziotta JC, *et al.* Caudate glucose metabolic rate changes with both drug and behavior therapy for obsessive-compulsive disorder. Arch Gen Psychiatry 1992; 49(9):681-9.

Black PM. Meningiomas. Neurosurgery 1993; 32(4):643-57.

Blonder LX, Hodes JE, Ranseen JD, Schmitt FA. Short-term neuropsychological outcome following Gamma Knife radiosurgery for arteriovenous malformations: a preliminary report. Appl Neuropsychol 1999; 6(3):181-6.

Boyd TS, Mehta MP. Stereotactic radiosurgery for brain metastases. Oncology (Huntingt) 1999; 13(10):1397-409; discussion, 1409-10, 1413.

Breneman JC, Warnick RE, Albright RE Jr, Kukiatinant N, Shaw J, Armin D, *et al.* Stereotactic radiosurgery for the treatment of brain metastases. Results of a single institution series. Cancer 1997; 79(3):551-7.

Bruzzone M, Campora E, Chiara S, Giudici S, Merlini L, Simoni C, *et al.* Cerebral metastases secondary to ovarian cancer: still an unusual event. Gynecol Oncol 1993; 49(1):37-40.

Busse PM. Radiation therapy for meningiomas. Dans : Schmideck HH, rédacteur. Meningiomas and their surgical management. Philadelphia: Saunders, 1991, p. 507-18.

Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke. Service de neurochirurgie. La radiochirurgie stéréotaxique intra-crânienne par Gamma au Québec. Mai 2000.

Chalifoux R, Elisevich K. Effect of ionizing radiation on partial seizures attributable to malignant cerebral tumors. Stereotact Funct Neurosurg 1996-1997; 67(3-4):169-82.

Chang SD, Adler JR Jr. Treatment of cranial base meningiomas with linear accelerator radiosurgery. Neurosurgery 1997; 41(5):1019-25; discussion 1025-7.

Chang SD, Adler JR Jr, Martin DP. LINAC radiosurgery for cavernous sinus meningiomas. Stereotact Funct Neurosurg 1998a; 71(1):43-50.

Chang SD, Levy RP, Adler JR Jr, Martin DP, Krakovitz PR, Steinberg GK. Stereotactic radiosurgery of angiographically occult vascular malformations: 14-year experience. Neurosurgery 1998b; 43(2):213-20; discussion 220-1.

Chang SD, Steinberg GK, Levy RP, Marks MP, Frankel KA, Shuster DL, *et al.* Microsurgical resection of incompletely obliterated intracranial arteriovenous malformations following stereotactic radiosurgery. Neurol Med Chir (Tokyo) 1998c; 38(Suppl):200-7.

Charny M. Radiosurgery: the better alternative. Translucy Ltd, 2 décembre 2000.

Clayton RN, Stewart PM, Shalet SM, Wass JA. Pituitary surgery for acromegaly should be done by specialists. BMJ 1999; 319(7210):588-9.

Coffey RJ. Boost Gamma Knife radiosurgery in the treatment of primary glial tumors. Stereotact Funct Neurosurg 1993; 61 Suppl 1:59-64.

Coffey RJ, Lunsford LD. The role of stereotactic techniques in the management of craniopharyngiomas. Neurosurg Clin N Am 1990; 1(1):161-72.

Colombo F, Francescon P. Clinical linear accelerator radiosurgery. Dans : Gildenberg PL, Tasker RR, rédacteurs. Textbook of stereotactic and functional neurosurgery. New York: McGraw-Hill, 1998, p. 757-62.

Condra KS, Buatti JM, Mendenhall WM, Friedman WA, Marcus RB Jr, Rhoton AL. Benign meningiomas: primary treatment selection affects survival. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1997; 39(2):427-36.

Consensus statement on stereotactic radiosurgery: quality improvement. Neurosurgery 1994; 34(1):193-5.

Cormio G, Lissoni A, Losa G, Zanetta G, Pellegrino A, Mangioni C. Brain metastases from endometrial carcinoma. Gynecol Oncol 1996; 61(1):40-3.

Courtay A. Radiochirurgie : conclusions du groupe de travail. Paris, France : Assistance publique - Hôpitaux de Paris, Direction de la politique médicale, 1998.

Curran WJ, Hecht-Leavitt C, Schut L, Zimmerman RA, Nelson DF. Magnetic resonance imaging of cranial radiation lesions. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1987; 13(7):1093-8.

Davey P. Brain metastases. Curr Probl Cancer 1999; 23(2):59-98.

Debus J, Pirzkall A, Schlegel W, Wannenmacher M. [Stereotactic one-time irradiation (radiosurgery). The methods, indications and results]. Strahlenther Onkol 1999; 175(2):47-56.

Deck MDF. Imaging techniques in diagnosis of radiation damage to the nervous system. Dans : Gilbert HA, Kagan AR, rédacteurs. Radiation damage to the nervous system. New York : Raven Press, 1980, p. 107-27.

Degerblad M, Rahn T, Bergstrand G, Thoren M. Long-term results of stereotactic radiosurgery to the pituitary gland in Cushing's disease. Acta Endocrinol (Copenh) 1986; 112(3):310-4.

Delattre JY, Krol G, Thaler HT, Posner JB. Distribution of brain metastases. Arch Neurol 1988; 45(7):741-4.

Direction de l'hospitalisation et de l'organisation des soins (Ministère de l'Emploi et de la Solidarité, République française). Complément à la circulaire DH/EO 2 nº 2000-295 du 30 mai 2000 relative à l'hospitalisation à domicile. Bulletin officiel no 2001-1; SP 3 31 17.

Duma CM, Jacques D, Kopyov OV. The treatment of movement disorders using Gamma Knife stereotactic radiosurgery. Neurosurg Clin N Am 1999; 10(2):379-89.

Eastman RC, Gorden P, Roth J. Conventional supervoltage irradiation is an effective treatment for acromegaly. J Clin Endocrinol Metab 1979; 48(6):931-40.

Ebersold MJ, Harner SG, Beatty CW, Harper CM Jr, Quast LM. Current results of the retrosigmoid approach to acoustic neurinoma. J Neurosurg 1992; 76(6):901-9.

Edmonds MW, Simpson WJ, Meakin JW. External irradiation of the hypophysis for Cushing's disease. Can Med Assoc J 1972; 107(9):860-2.

Edwards-Brown MK, Jakacki RI. Imaging the central nervous system effects of radiation and chemotherapy of pediatric tumors. Neuroimaging Clin N Am 1999; 9(1):177-93.

Elwes RD, Dunn G, Binnie CD, Polkey CE. Outcome following resective surgery for temporal lobe epilepsy: a prospective follow up study of 102 consecutive cases. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1991; 54(11):949-52.

Engel J. Outcome with respect to epileptic seizures. Dans: Engel J, rédacteur. Surgical treatment of the epilepsies. New York: Raven Press, 1993, p. 609-22.

Engenhart R, Kimmig BN, Hover KH, Wowra B, Romahn J, Lorenz WJ, *et al.* Long-term follow-up for brain metastases treated by percutaneous stereotactic single high-dose irradiation. Cancer 1993; 71(4):1353-61.

Engenhart R, Kimmig BN, Hover KH, Wowra B, Sturm V, van Kaick G, *et al.* Stereotactic single high dose radiation therapy of benign intracranial meningiomas. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1990; 19(4):1021-6.

Epstein ME, Lindquist C. Cost accounting the Gamma Knife. Stereotact Funct Neurosurg 1993; 61 Suppl 1:6-10.

Ertl A, Saringer W, Heimberger K, Kindl P. Quality assurance for the Leksell gamma unit: considering magnetic resonance image-distortion and delineation failure in the targeting of the internal auditory canal. Med Phys 1999; 26(2):166-70.

Estrada J, Boronat M, Mielgo M, Magallon R, Millan I, Diez S, *et al.* The long-term outcome of pituitary irradiation after unsuccessful transsphenoidal surgery in Cushing's disease. N Engl J Med 1997; 336(3):172-7.

Eustacchio S, Leber K, Trummer M, Unger F, Pendl G. Gamma knife radiosurgery for glomus jugulare tumours. Acta Neurochir (Wien) 1999; 141(8):811-8.

Fabrikant JI, Levy RP, Steinberg GK, Phillips MH, Frankel KA, Silverberg GD. Stereotactic charged-particle radiosurgery: clinical results of treatment of 1200 patients with intracranial arteriovenous malformations and pituitary disorders. Clin Neurosurg 1992; 38:472-92.

Feuvret L, Germain I, Cornu P, Boisserie G, Noel G, Hardiman C, *et al.* Traitement premier des métastases cérébrales par irradiation en conditions stéréotaxiques. Bull Cancer 1999; 86(7-8):666-72.

Fisher AW, Holfelder H. Lokales amyloid in Gehirn. Ein sätfolge von Röntgenbestahlung. Deutsche Zeitung Chirurgie 1930; 227:475-83.

Flickinger JC, Kondziolka D, Lunsford LD, Coffey RJ, Goodman ML, Shaw EG, *et al.* A multi-institutional experience with stereotactic radiosurgery for solitary brain metastasis. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1994; 28(4):797-802.

Flickinger JC, Kondziolka D, Lunsford LD, Pollock BE, Yamamoto M, Gorman DA, *et al.* A multi-institutional analysis of complication outcomes after arteriovenous malformation radiosurgery. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1999; 44(1):67-74.

Flickinger JC, Kondziolka D, Maitz AH, Lunsford LD. Analysis of neurological sequelae from radiosurgery of arteriovenous malformations: how location affects outcome. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1998; 40(2):273-8.

Flickinger JC, Kondziolka D, Pollock BE, Lunsford LD. Evolution in technique for vestibular schwannoma radiosurgery and effect on outcome. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1996; 36(2):275-80.

Foote KD, Friedman WA, Buatti JM, Bova FJ, Meeks SA. Linear accelerator radiosurgery in brain tumor management. Neurosurg Clin N Am 1999; 10(2):203-42.

Foote RL, Coffey RJ, Swanson JW, Harner SG, Beatty CW, Kline RW, *et al.* Stereotactic radiosurgery using the gamma knife for acoustic neuromas. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1995; 32(4):1153-60.

Friedman DP, Goldman HW, Flanders AE, Gollomp SM, Curran WJ Jr. Stereotactic radiosurgical pallidotomy and thalamotomy with the gamma knife: MR imaging findings with clinical correlation-preliminary experience. Radiology 1999; 212(1):143-50.

Friedman WA, Bova FJ. The University of Florida radiosurgery system. Surg Neurol 1989; 32(5):334-42.

Gaffey CT, Montoya VJ, Lyman JT, Howard J. Restriction of the spread of epileptic discharges in cats by means of Bragg peak, intracranial irradiation. Int J Appl Radiat Isot 1981; 32(11):779-84.

Gannett D, Stea B, Lulu B, Adair T, Verdi C, Hamilton A. Stereotactic radiosurgery as an adjunct to surgery and external beam radiotherapy in the treatment of patients with malignant gliomas. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1995; 33(2):461-8.

Ganz JC, Backlund EO, Thorsen FA. The effects of Gamma Knife surgery of pituitary adenomas on tumor growth and endocrinopathies. Stereotact Funct Neurosurg 1993; 61 Suppl 1:30-7.

Ganz JC, Mathisen JR, Backlund EO. [Radiosurgery. a different kind of neurosurgery]. Tidsskr Nor Laegeforen 1991; 111(25):3076-8.

Goldsmith BJ, Wara WM, Wilson CB, Larson DA. Postoperative irradiation for subtotally resected meningiomas. A retrospective analysis of 140 patients treated from 1967 to 1990. J Neurosurg 1994; 80(2):195-201.

Grant W 3rd, Woo SY. Clinical and financial issues for intensity-modulated radiation therapy delivery. Semin Radiat Oncol 1999; 9(1):99-107.

Grob JJ, Regis J, Laurans R, Delaunay M, Wolkenstein P, Paul K, *et al.* Radiosurgery without whole brain radiotherapy in melanoma brain metastases. Club de Cancérologie Cutanée. Eur J Cancer 1998; 34(8):1187-92.

Guenot M, Wager M, Bataille B, Irani J, Lapierre F. Métastases cérébrales des cancers testiculaires. A propos de deux cas et revue de la littérature. Neurochirurgie 1994; 40(2):135-7.

Guo WY, Lindquist C, Karlsson B, Kihlstrom L, Steiner L. Gamma knife surgery of cerebral arteriovenous malformations: serial MR imaging studies after radiosurgery. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1993; 25(2):315-23.

Hakanson S. Trigeminal neuralgia treated by the injection of glycerol into the trigeminal cistern. Neurosurgery 1981; 9(6):638-46.

Hakim R, Alexander E 3rd, Loeffler JS, Shrieve DC, Wen P, Fallon MP, *et al.* Results of linear accelerator-based radiosurgery for intracranial meningiomas. Neurosurgery 1998; 42(3):446-53; discussion 453-4.

Hall WA, Djalilian HR, Sperduto PW, Cho KH, Gerbi BJ, Gibbons JP, *et al.* Stereotactic radiosurgery for recurrent malignant gliomas. J Clin Oncol 1995; 13(7):1642-8.

Hammoud MA, McCutcheon IE, Elsouki R, Schoppa D, Patt YZ. Colorectal carcinoma and brain metastasis: distribution, treatment, and survival. Ann Surg Oncol 1996; 3(5):453-63.

Harsh G, Loeffler JS, Thornton A, Smith A, Bussiere M, Chapman PH. Stereotactic proton radiosurgery. Neurosurg Clin N Am 1999; 10(2):243-56.

Heikkinen ER, Konnov B, Melnikov L, Yalynych N, Zubkov YuN, Garmashov YuA, *et al.* Relief of epilepsy by radiosurgery of cerebral arteriovenous malformations. Stereotact Funct Neurosurg 1989; 53(3):157-66.

Ishikawa S, Otsuki T, Kaneki M, Jokura H, Yoshimoto T. Dose-related effects of single focal irradiation in the medial temporal lobe structures in rats - magnetic resonance imaging and histological study. Neurol Med Chir (Tokyo) 1999; 39(1):1-7.

Ishizuka T, Tomoda Y, Kaseki S, Goto S, Hara T, Kobayashi T. Intracranial metastasis of choriocarcinoma. A clinicopathologic study. Cancer 1983; 52(10):1896-903.

Ito K, Kurita H, Sugasawa K, Mizuno M, Sasaki T. Analyses of neuro-otological complications after radiosurgery for acoustic neurinomas. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1997; 39(5):983-8.

Iwai Y, Yamanaka K, Nakajima H, Yasui T. Stereotactic radiosurgery for cavernous sinus cavernous hemangioma - case report. Neurol Med Chir (Tokyo) 1999; 39(4):288-90.

Jackson IM, Norén G. Role of gamma knife therapy in the management of pituitary tumors. Endocrinol Metab Clin North Am 1999; 28(1):133-42.

Jacobs P, Bachynsky J. An Alberta standard cost list for health economic evaluations. Edmonton: Institute of Health Economics, 1997.

Jacobs P, Hhanahan M, Roos NP, Farnworth M. Cost list for Manitoba health services. Winnipeg : Manitoba Centre for Health Policy and Evaluation, 1999.

Jenike MA, Rauch SL. Managing the patient with treatment-resistant obsessive compulsive disorder: current strategies. J Clin Psychiatry 1994; 55 Suppl:11-7.

Joanes V, Cerda-Nicolas M, Ciudad J, Barcia-Salorio JL. Experimental arterial lesions after narrow-beam gamma irradiation used in stereotactic radiosurgery. Acta Neurochir (Wien) 1998; 140(10):1077-81.

Jokura H, Takahashi K, Kayama T, Yoshimoto T. Gamma knife radiosurgery of a series of only minimally selected metastatic brain tumours. Acta Neurochir Suppl (Wien) 1994; 62:77-82.

Joseph J, Adler JR, Cox RS, Hancock SL. Linear accelerator-based stereotaxic radiosurgery for brain metastases: the influence of number of lesions on survival. J Clin Oncol 1996; 14(4):1085-92.

Karlsson B, Lax I, Soderman M. Can the probability for obliteration after radiosurgery for arteriovenous malformations be accurately predicted? Int J Radiat Oncol Biol Phys 1999; 43(2):313-9.

Karzmark CJ. Advances in linear accelerator design for radiotherapy. Med Phys 1984; 11(2):105-28.

Kaylie DM, Horgan MJ, Delashaw JB, McMenomey SO. A meta-analysis comparing outcomes of microsurgery and gamma knife radiosurgery. Laryngoscope 2000; 110(11):1850-6.

Kehrli P. Épidémiologie des métastases cérébrales. Neurochirurgie 1999; 45(5):357-63.

Kida Y, Kobayashi T, Mori Y. Radiosurgery of angiographically occult vascular malformations. Neurosurg Clin N Am 1999; 10(2):291-303.

Kida Y, Kobayashi T, Tanaka T. Radiosurgery of the metastatic brain tumours with gamma-knife. Acta Neurochir Suppl (Wien) 1995; 63:89-94.

Kihlstrom L, Guo WY, Karlsson B, Lindquist C, Lindqvist M. Magnetic resonance imaging of obliterated arteriovenous malformations up to 23 years after radiosurgery. J Neurosurg 1997; 86(4):589-93.

Kihlstrom L, Karlsson B. Imaging changes after radiosurgery for vascular malformations, functional targets, and tumors. Neurosurg Clin N Am 1999; 10(2):167-80.

Kihlstrom L, Karlsson B, Lindquist C. Gamma Knife surgery for cerebral metastases. Implications for survival based on 16 years experience. Stereotact Funct Neurosurg 1993; 61 Suppl 1:45-50.

Kim YS, Kondziolka D, Flickinger JC, Lunsford LD. Stereotactic radiosurgery for patients with nonsmall cell lung carcinoma metastatic to the brain. Cancer 1997; 80(11):2075-83.

Kitchen N. Experimental and clinical studies on the putative therapeutic efficacy of cerebral irradiation (radiotherapy) in epilepsy. Epilepsy Res 1995; 20(1):1-10.

Kjellberg RN, Abbe M. Stereotactic Bragg peak proton beam therapy. Dans : Lunsford LD, rédacteur. Modern stereotactic neurosurgery. Boston: Martinus Nijhoof, 1988, p. 463-70.

Kobayashi T, Tanaka T, Kida Y. The early effects of gamma knife on 40 cases of acoustic neurinoma. Acta Neurochir Suppl (Wien) 1994; 62:93-7.

Kondziolka D, Flickinger JC, Bissonette DJ, Bozik M, Lunsford LD. Survival benefit of stereotactic radiosurgery for patients with malignant glial neoplasms. Neurosurgery 1997; 41(4):776-83; discussion 783-5.

Kondziolka D, Levy EI, Niranjan A, Flickinger JC, Lunsford LD. Long-term outcomes after meningioma radiosurgery: physician and patient perspectives. J Neurosurg 1999; 91(1):44-50.

Kondziolka D, Lunsford LD, Flickinger JC, Kestle JR. Reduction of hemorrhage risk after stereotactic radiosurgery for cavernous malformations. J Neurosurg 1995; 83(5):825-31.

Kondziolka D, Lunsford LD, Flickinger JC, Young RF, Vermeulen S, Duma CM, *et al.* Stereotactic radiosurgery for trigeminal neuralgia: a multiinstitutional study using the gamma unit. J Neurosurg 1996; 84(6):940-5.

Kondziolka D, Mori Y, Martinez AJ, McLaughlin MR, Flickinger JC, Lunsford LD. Beneficial effects of the radioprotectant 21-aminosteroid U-74389G in a radiosurgery rat malignant glioma model. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1999a; 44(1):179-84.

Kondziolka D, Niranjan A, Lunsford LD, Flickinger JC. Stereotactic radiosurgery for meningiomas. Neurosurg Clin N Am 1999b; 10(2):317-25.

Kondziolka D, Perez B, Flickinger JC, Habeck M, Lunsford LD. Gamma knife radiosurgery for trigeminal neuralgia: results and expectations. Arch Neurol 1998; 55(12):1524-9.

Königsmaier H, de Pauli-Ferch B, Hackl A, Pendl G. The costs of radiosurgical treatment: comparison between gamma knife and linear accelerator. Acta Neurochir (Wien) 1998; 140(11):1101-10; discussion 1110-1.

Kramer S. The hazards of therapeutic iradiation of the central nervous system. Clin Neurosurg 1968; 15:301-18.

Kurita H, Sasaki T, Kawamoto S, Taniguchi M, Terahara A, Tago M, Kirino T. Role of radiosurgery in the management of cavernous sinus meningiomas. Acta Neurol Scand 1997; 96(5):297-304.

Landolt AM, Haller D, Lomax N, Scheib S, Schubiger O, Siegfried J, *et al.* Stereotactic radiosurgery for recurrent surgically treated acromegaly: comparison with fractionated radiotherapy. J Neurosurg 1998; 88(6):1002-8.

Laws ER Jr, Vance ML. Radiosurgery for pituitary tumors and craniopharyngiomas. Neurosurg Clin N Am 1999; 10(2):327-36.

Lax I, Karlsson B. Prediction of complications in gamma knife radiosurgery of arteriovenous malformation. Acta Oncol 1996; 35(1):49-55.

Lederman G, Arbit E, Lowry J. Management of acoustic neuroma. N Engl J Med 1999; 340(14):1119-20; discussion 1120-1.

Leksell L. A note on the treatment of acoustic tumours. Acta Chir Scand 1971a; 137(8):763-5.

Leksell L. Sterotaxic radiosurgery in trigeminal neuralgia. Acta Chir Scand 1971b; 137(4):311-4.

Leksell L. The stereotaxic method and radiosurgery of the brain. Acta Chir Scand 1951; 102:316-9.

Levivier M, Wikier D, Goldman S, David P, Metens T, Massager N, *et al.* Integration of the metabolic data of positron emission tomography in the dosimetry planning of radiosurgery with the gamma knife: early experience with brain tumors. Technical note. J Neurosurg 2000; 93 Suppl 3:233-8.

Levy RP, Fabrikant JI, Frankel KA, Phillips MH, Lyman JT, Lawrence JH, *et al.* Heavy-charged-particle radiosurgery of the pituitary gland: clinical results of 840 patients. Stereotact Funct Neurosurg 1991; 57(1-2):22-35.

Lindquist C, Guo WY, Karlsson B, Steiner L. Radiosurgery for venous angiomas. J Neurosurg 1993; 78(4):531-6.

Lindquist C, Kihlstrom L, Hellstrand E. Functional neurosurgery—a future for the gamma knife? Stereotact Funct Neurosurg 1991; 57(1-2):72-81.

Linskey ME, Flickinger JC, Lunsford LD. Cranial nerve length predicts the risk of delayed facial and trigeminal neuropathies after acoustic tumor stereotactic radiosurgery. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1993; 25(2):227-33.

Linskey ME, Lunsford LD, Flickinger JC. Radiosurgery for acoustic neurinomas: early experience. Neurosurgery 1990; 26(5):736-44; discussion 744-5.

Linzer D, Ling SM, Villalobos H, Raub W Jr, Wu X, Ting J, *et al.* Gamma knife radiosurgery for large volume brain tumors: an analysis of acute and chronic toxicity. Stereotact Funct Neurosurg 1998; 70 Suppl 1:11-8.

Lippitz BE, Mindus P, Meyerson BA, Kihlstrom L, Lindquist C. Lesion topography and outcome after thermocapsulotomy or gamma knife capsulotomy for obsessive-compulsive disorder: relevance of the right hemisphere. Neurosurgery 1999; 44(3):452-8; discussion 458-60.

Liscak R, Simonova G, Vymazal J, Janouskova L, Vladyka V. Gamma knife radiosurgery of meningiomas in the cavernous sinus region. Acta Neurochir (Wien) 1999a; 141(5):473-80.

Liscak R, Vladyka V, Wowra B, Kemeny A, Forster D, Burzaco JA, *et al.* Gamma Knife radiosurgery of the glomus jugulare tumour - early multicentre experience. Acta Neurochir (Wien) 1999b; 141(11):1141-6.

Loeffler JS, Alexander E 3d. The role of stereotactic radiosurgery in the management of intracranial tumors. Oncology (Huntingt) 1990; 4(3):21-31; discussion 32, 37, 41.

Loeffler JS, Alexander E 3d, Shea WM, Wen PY, Fine HA, Kooy HM, *et al.* Radiosurgery as part of the initial management of patients with malignant gliomas. J Clin Oncol 1992; 10(9):1379-85.

Loeffler JS, Barker FG, Chapman PH. Role of radiosurgery in the management of central nervous system metastases. Cancer Chemother Pharmacol 1999; 43 Suppl:S11-4.

Loeffler JS, Lindquist C. Radiosurgery for brain tumours. BMJ 1999; 319(7206):383.

Lopes AC, Soares KVS. Surgery for obsessive-compulsive disorder (protocol for a Cochrane Review). Dans : The Cochrane Library Oxford: update sofware, 1999.

Lunsford LD. Stereotactic radiosurgery of intracranial arteriovenous malformations. Dans : Wilkins RH, Rengachary SS, rédacteurs. Neurosurgery update. New York: McGraw-Hill, 1990, p. 175-85.

Lunsford LD, Kondziolka D, Flickinger JC. Acoustic neuroma management: Evolution and revolution. Dans : Kondziolka D, rédacteur. Radiosurgery. Basel: Karger, 1997, p. 1-7.

Lunsford LD, Kondziolka D, Maitz A, Flickinger JC. Black holes, white dwarfs and supernovas: imaging after radiosurgery. Stereotact Funct Neurosurg 1998; 70 Suppl 1:2-10.

Lunsford LD, Witt TC, Kondziolka D, Flickinger JC. Stereotactic radiosurgery of anterior skull base tumors. Clin Neurosurg 1995; 42:99-118.

Maguire PD, Clough R, Friedman AH, Halperin EC. Fractionated external-beam radiation therapy for meningiomas of the cavernous sinus. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1999; 44(1):75-9.

Martens F, Verbeke L, Piessens M, Van Vyve M. Stereotactic radiosurgery of vestibular schwannomas with a linear accelerator. Acta Neurochir Suppl (Wien) 1994; 62:88-92.

McCollough WM, Marcus RB Jr, Rhoton AL Jr, Ballinger WE, Million RR. Long-term follow-up of radiotherapy for pituitary adenoma: the absence of late recurrence after greater than or equal to 4500 cGy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1991; 21(3):607-14.

McCord MW, Buatti JM, Fennell EM, Mendenhall WM, Marcus RB Jr, Rhoton AL, *et al.* Radiotherapy for pituitary adenoma: long-term outcome and sequelae. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1997; 39(2):437-44.

Medicare Services Advisory Committee (MSAC). Gamma knife radiosurgery. Canberra, Australie: MSAC, 2001.

Meeks SL, Bova FJ, Friedman WA, Buatti JM, Mendenhall WM. Linac scalpel radiosurgery at the University of Florida. Med Dosim 1998; 23(3):177-85.

Meeks SL, Bova FJ, Kim S, Tome WA, Buatti JM, Friedman WA. Dosimetric characteristics of a double-focused miniature multileaf collimator. Med Phys 1999; 26(5):729-33.

Mehta MP. Radiosurgery of malignant brain tumors. Dans : De Salles A, Lufkin RB, rédacteurs. Minimally invasive therapy of the brain. New York: Thieme, 1997, p. 213-24.

Mehta MP, Rozental JM, Levin AB, Mackie TR, Kubsad SS, Gehring MA, *et al.* Defining the role of radiosurgery in the management of brain metastases. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1992; 24(4):619-25.

Mesic JB, Hanks GE, Doggett RL. The value of radiation therapy as an adjuvant to surgery in intracranial meningiomas. Am J Clin Oncol 1986; 9(4):337-40.

Miller RC, Foote RL, Coffey RJ, Sargent DJ, Gorman DA, Schomberg PJ, *et al.* Decrease in cranial nerve complications after radiosurgery for acoustic neuromas: a prospective study of dose and volume. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1999; 43(2):305-11.

Miyawaki L, Dowd C, Wara W, Goldsmith B, Albright N, Gutin P, *et al.* Five year results of LINAC radiosurgery for arteriovenous malformations: outcome for large AVMS. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1999; 44(5):1089-106.

Modan B, Baidatz D, Mart H, Steinitz R, Levin SG. Radiation-induced head and neck tumours. Lancet 1974; 1(7852):277-9.

Modell JG, Mountz JM, Curtis GC, Greden JF. Neurophysiologic dysfunction in basal ganglia/limbic striatal and thalamocortical circuits as a pathogenetic mechanism of obsessive- compulsive disorder. J Neuropsychiatry Clin Neurosci 1989; 1(1):27-36.

Mori Y, Kondziolka D, Flickinger JC, Logan T, Lunsford LD. Stereotactic radiosurgery for brain metastasis from renal cell carcinoma. Cancer 1998; 83(2):344-53.

Morita A, Coffey RJ, Foote RL, Schiff D, Gorman D. Risk of injury to cranial nerves after gamma knife radiosurgery for skull base meningiomas: experience in 88 patients. J Neurosurg 1999; 90(1):42-9.

Motti ED, Losa M, Pieralli S, Zecchinelli A, Longobardi B, Giugni E, *et al.* Stereotactic radiosurgery of pituitary adenomas. Metabolism 1996; 45(8 Suppl 1):111-4.

Muacevic A, Kreth FW, Horstmann GA, Schmid-Elsaesser R, Wowra B, Steiger HJ, *et al.* Surgery and radiotherapy compared with gamma knife radiosurgery in the treatment of solitary cerebral metastases of small diameter. J Neurosurg 1999; 91(1):35-43.

Muthukumar N, Kondziolka D, Lunsford LD, Flickinger JC. Stereotactic radiosurgery for anterior foramen magnum meningiomas. Surg Neurol 1999a; 51(3):268-73.

Muthukumar N, Kondziolka D, Lunsford LD, Flickinger JC. Stereotactic radiosurgery for jugular foramen schwannomas. Surg Neurol 1999b; 52(2):172-9.

Myers JK, Weissman MM, Tischler GL, Holzer CE 3rd, Leaf PJ, Orvaschel H, *et al.* Six-month prevalence of psychiatric disorders in three communities 1980 to 1982. Arch Gen Psychiatry 1984; 41(10):959-67.

Nataf F, Merienne L, Devaux B, Turak B, Page P, Roux FX. Place de la radiochirurgie dans le traitement des adénomes hypophysaires. Neurochirurgie 1998; 44(5):339-43.

Nedzi LA, Kooy H, Alexander E 3d, Gelman RS, Loeffler JS. Variables associated with the development of complications from radiosurgery of intracranial tumors. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1991; 21(3):591-9.

Niemela M, Lim YJ, Soderman M, Jaaskelainen J, Lindquist C. Gamma knife radiosurgery in 11 hemangioblastomas. J Neurosurg 1996; 85(4):591-6.

Nizin PS. On absorbed dose in narrow 60Co gamma-ray beams and dosimetry of the gamma knife. Med Phys 1998; 25(12):2347-51.

Noordijk EM, Vecht CJ, Haaxma-Reiche H, Padberg GW, Voormolen JH, Hoekstra FH, *et al.* The choice of treatment of single brain metastasis should be based on extracranial tumor activity and age. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1994; 29(4):711-7.

Norén G. Gamma Knife radiosurgery for acoustic neurinomas. Dans : Gildenberg PL, Tasker RR, rédacteurs. Textbook of stereotactic and functional neurosurgery. New York: McGraw-Hill, 1998, p. 835-44.

Norén G, Greitz D, Hirsch A, Lax I. Gamma knife surgery in acoustic tumours. Acta Neurochir Suppl (Wien) 1993; 58:104-7.

Nugent JL, Bunn PA Jr, Matthews MJ, Ihde DC, Cohen MH, Gazdar A, *et al.* CNS metastases in small cell bronchogenic carcinoma: increasing frequency and changing pattern with lengthening survival. Cancer 1979; 44(5):1885-93.

Office canadien de coordination pour l'évaluation des technologies de la santé (OCCETS). La radiochirurgie stéréotaxique. Ottawa : OCCETS, 1992.

Ogunrinde OK, Lunsford DL, Kondziolka DS, Bissonette DJ, Flickinger JC. Cranial nerve preservation after stereotactic radiosurgery of intracanalicular acoustic tumors. Stereotact Funct Neurosurg 1995; 64 Suppl 1:87-97.

Ohye C, Shibazaki T, Hirato M, Inoue H, Andou Y. Gamma thalamotomy for parkinsonian and other kinds of tremor. Stereotact Funct Neurosurg 1996; 66 Suppl 1:333-42.

Oregon Health Resources Commission. Technology assessment and health resources plan: stereotactic radiosurgery. Oregon Health Plan Policy and Research, Heath Ressources Commission, 1997.

Patchell RA, Tibbs PA, Walsh JW, Dempsey RJ, Maruyama Y, Kryscio RJ, *et al.* A randomized trial of surgery in the treatment of single metastases to the brain. N Engl J Med 1990; 322(8):494-500.

Patronas NJ, Di Chiro G, Brooks RA, DeLaPaz RL, Kornblith PL, Smith BH, *et al.* Work in progress: [18F] fluorodeoxyglucose and positron emission tomography in the evaluation of radiation necrosis of the brain. Radiology 1982; 144(4):885-9.

Paulsen RD, Steinberg GK, Norbash AM, Marcellus ML, Lopez JR, Marks MP. Embolization of rolandic cortex arteriovenous malformations. Neurosurgery 1999a; 44(3):479-84; discussion 484-6.

Paulsen RD, Steinberg GK, Norbash AM, Marcellus ML, Marks MP. Embolization of basal ganglia and thalamic arteriovenous malformations. Neurosurgery 1999b; 44(5):991-6; discussion 996-7.

Pendl G, Schrottner O, Eustacchio S, Feichtinger K, Ganz J. Stereotactic radiosurgery of skull base meningiomas. Minim Invasive Neurosurg 1997; 40(3):87-90.

Pennybacker J, Russell DS. Necrosis of the brain due the radiation therapy. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1948; 2:183-98.

Petty AM, Kun LE, Meyer GA. Radiation therapy for incompletely resected meningiomas. J Neurosurg 1985; 62(4):502-7.

Pistenma DA, Goffinet DR, Bagshaw MA, Hanbery JW, Eltringham JR. Treatment of acromegaly with megavoltage radiation therapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1976; 1(9-10):885-93.

Podgorsak EB, Olivier A, Pla M, Lefebvre PY, Hazel J. Dynamic stereotactic radiosurgery. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1988; 14(1):115-26.

Pollock BE, Kondziolka D, Flickinger JC, Maitz A, Lunsford LD. Preservation of cranial nerve function after radiosurgery for nonacoustic schwannomas. Neurosurgery 1993; 33(4):597-601.

Prasad D. Gamma Knife Surgery, microsurgery, microsurgery, and modified linear accelerator radiosurgery. A review of published results. Charlottesville : Department of Neurosurgery, University of Virginia, 1999.

Québec. Ministère de la Santé et des Services Sociaux. CD Explorateur DRG Québec 1998-99 [CD-ROM]. Québec : MSSS, 2000.

Radanowicz-Harttmann V, Bachli H, Gratzl O. Late complication of radiosurgery of AVMs with the gamma knife: a case report. Acta Neurochir (Wien) 1998; 140(2):194-5.

Rähn T, Thorén M, Werner S. Stereotactic surgery in pituitary adenomas. Dans : Etal GF, rédacteur. Pituitary adenomas: New Trends in basic and clinical research. New York : Excerpta Medica, 1991: p. 303-12.

Rand RW, Jacques DB, Melbye RW, Copcutt BG, Fisher MR, Levenick MN. Gamma Knife thalamotomy and pallidotomy in patients with movement disorders: preliminary results. Stereotact Funct Neurosurg 1993; 61 Suppl 1:65-92.

Rand RW, Jacques DB, Melbye RW, Copcutt BG, Irwin L. Gamma knife radiosurgery for metastatic brain tumors. Acta Neurochir Suppl (Wien) 1995; 63:85-8.

Rasmussen SA, Eisen JL. The epidemiology and differential diagnosis of obsessive compulsive disorder. J Clin Psychiatry 1992; 53 Suppl:4-10.

Regis J, Bartolomei F, Metellus P, Rey M, Genton P, Dravet C, *et al.* Radiosurgery for trigeminal neuralgia and epilepsy. Neurosurg Clin N Am 1999a; 10(2):359-77.

Regis J, Bartolomei F, Rey M, Genton P, Dravet C, Semah F, *et al.* Gamma knife surgery for mesial temporal lobe epilepsy. Epilepsia 1999b; 40(11):1551-6.

Regis J, Kerkerian-Legoff L, Rey M, Vial M, Porcheron D, Nieoullon A, *et al.* First biochemical evidence of differential functional effects following Gamma Knife surgery. Stereotact Funct Neurosurg 1996; 66 Suppl 1:29-38.

Regis J, Manera L, Dufour H, Porcheron D, Sedan R, Peragut JC. Effect of the Gamma Knife on trigeminal neuralgia. Stereotact Funct Neurosurg 1995a; 64 Suppl 1:182-92.

Regis J, Peragut JC, Rey M, Samson Y, Levrier O, Porcheron D, *et al.* First selective amygdalohippocampal radiosurgery for 'mesial temporal lobe epilepsy'. Stereotact Funct Neurosurg 1995b; 64 Suppl 1:193-201.

Rocher FP, Sentenac I, Berger C, Marquis I, Romestaing P, Gerard JP. Stereotactic radiosurgery: the Lyon experience. Acta Neurochir Suppl (Wien) 1995; 63:109-14.

Ross IB, Tator CH. Stereotactic radiosurgery for acoustic neuroma: a Canadian perspective. Can J Neurol Sci 1998; 25(4):310-4.

Rossi GF, Scerrati M, Roselli R. Epileptogenic cerebral low-grade tumors: effect of interstitial stereotactic irradiation on seizures. Appl Neurophysiol 1985; 48(1-6):127-32.

Rougier A, Dartigues JF, Commenges D, Claverie B, Loiseau P, Cohadon F. A longitudinal assessment of seizure outcome and overall benefit from 100 cortectomies for epilepsy. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1992; 55(9):762-7.

Rutigliano MJ, Lunsford LD, Kondziolka D, Strauss MJ, Khanna V, Green M. The cost effectiveness of stereotactic radiosurgery versus surgical resection in the treatment of solitary metastatic brain tumors. Neurosurgery 1995; 37(3):445-53; discussion 453-5.

Salcman M. Survival in glioblastoma: historical perspective. Neurosurgery 1980; 7(5):435-9.

Samii M, Matthies C. Management of 1000 vestibular schwannomas (acoustic neuromas): surgical management and results with an emphasis on complications and how to avoid them. Neurosurgery 1997a; 40(1):11-21; discussion 21-3.

Samii M, Matthies C. Management of 1000 vestibular schwannomas (acoustic neuromas): hearing function in 1000 tumor resections. Neurosurgery 1997b; 40(2):248-60; discussion 260-2.

Samii M, Matthies C. Management of 1000 vestibular schwannomas (acoustic neuromas): the facial nerve—preservation and restitution of function. Neurosurgery 1997c; 40(4):684-94; discussion 694-5.

Sarkaria JN, Mehta MP, Loeffler JS, Buatti JM, Chappell RJ, Levin AB, *et al.* Radiosurgery in the initial management of malignant gliomas: survival comparison with the RTOG recursive partitioning analysis. Radiation Therapy Oncology Group. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1995; 32(4):931-41.

Sasson Y, Zohar J, Chopra M, Lustig M, Iancu I, Hendler T. Epidemiology of obsessive-compulsive disorder: a world view. J Clin Psychiatry 1997; 58 Suppl 12:7-10.

Schneider WL, Hailey D. Stereotactic radiosurgery: options for Albertans. Edmonton: Alberta Heritage Foundation for Medical Research, Alberta's Health Technology Program, 1998.

Scrivani SJ, Keith DA, Mathews ES, Kaban LB. Percutaneous stereotactic differential radiofrequency thermal rhizotomy for the treatment of trigeminal neuralgia. J Oral Maxillofac Surg 1999; 57(2):104-11; discussion 111-2.

Shafron DH, Friedman WA, Buatti JM, Bova FJ, Mendenhall WM. Linac radiosurgery for benign meningiomas. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1999; 43(2):321-7.

Shaw E, Scott C, Souhami L, Dinapoli R, Bahary JP, Kline R, *et al.* Radiosurgery for the treatment of previously irradiated recurrent primary brain tumors and brain metastases: initial report of radiation therapy oncology group protocol (90-05). Int J Radiat Oncol Biol Phys 1996; 34(3):647-54.

Sheline GE, Tyrell B. Pituitary adenomas. Dans : Black PM, Zervas NT, Ridgway EC, *et al.*, rédacteurs. Progress in Endocrine Research and Therapy. Vol. 1. New York: Raven Press, p. 1-35.

Shiau CY, Sneed PK, Shu HK, Lamborn KR, McDermott MW, Chang S, *et al.* Radiosurgery for brain metastases: relationship of dose and pattern of enhancement to local control. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1997; 37(2):375-83.

Shirato H, Sakamoto T, Sawamura Y, Kagei K, Isu T, Kato T, *et al.* Comparison between observation policy and fractionated stereotactic radiotherapy (SRT) as an initial management for vestibular schwannoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1999; 44(3):545-50.

Solan MJ, Kramer S. The role of radiation therapy in the management of intracranial meningiomas. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1985; 11(4):675-7.

Somigliana A, Cattaneo GM, Fiorino C, Borelli S, del Vecchio A, Zonca G, *et al.* Dosimetry of Gamma Knife and linac-based radiosurgery using radiochromic and diode detectors. Phys Med Biol 1999; 44(4):887-97.

Spencer SS. Long-term outcome after epilepsy surgery. Epilepsia 1996; 37(9):807-13.

Sperling MR, Saykin AJ, Roberts FD, French JA, O'Connor MJ. Occupational outcome after temporal lobectomy for refractory epilepsy. Neurology 1995; 45(5):970-7.

Stafford SL, Pollock BE, Foote RL, Gorman DA, Nelson DF, Schomberg PJ. Stereotactic radiosurgery for recurrent ependymoma. Cancer 2000; 88(4):870-5.

Steiner L, Lindquist C. Radiosurgery in cerebral arteriovenous malformation. Dans : Tasker RR, rédacteur. Neurosurgery: state of the arts reviews. Vol. 2. Philadelphia: Hanley & Belfus, 1987, p. 329-35.

Steiner L, Prasad D, Lindquist C, Steiner M. Clinical aspects of gamma knife stereotactic radiosurgery. Dans : Gildenberg P, Tasker R, rédacteurs. Textbook of stereotactic and functional radiosurgery. New York: McGraw Hill, 1997, section 10.

Stern RL. Peripheral dose from a linear accelerator equipped with multileaf collimation. Med Phys 1999; 26(4):559-63.

Sturm V, Kober B, Hover KH, Schlegel W, Boesecke R, Pastyr O, *et al.* Stereotactic percutaneous single dose irradiation of brain metastases with a linear accelerator. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1987; 13(2):279-82.

Subach BR, Lunsford LD, Kondziolka D, Maitz AH, Flickinger JC. Management of petroclival meningiomas by stereotactic radiosurgery. Neurosurgery 1998; 42(3):437-43; discussion 443-5.

Takacs I, Hamilton AJ. Extracranial stereotactic radiosurgery: applications for the spine and beyond. Neurosurg Clin N Am 1999; 10(2):257-70.

Taylor BW Jr, Marcus RB Jr, Friedman WA, Ballinger WE Jr, Million RR. The meningioma controversy: postoperative radiation therapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1988; 15(2):299-304.

Thoren M, Rahn T, Guo WY, Werner S. Stereotactic radiosurgery with the cobalt-60 gamma unit in the treatment of growth hormone-producing pituitary tumors. Neurosurgery 1991; 29(5):663-8.

Trivedi MH. Functional neuroanatomy of obsessive-compulsive disorder. J Clin Psychiatry 1996; 57 Suppl 8:26-35; discussion 36.

Tsai JS, Buck BA, Svensson GK, Alexander E 3rd, Cheng CW, Mannarino EG, *et al.* Quality assurance in stereotactic radiosurgery using a standard linear accelerator. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1991; 21(3):737-48.

Tsang RW, Brierley JD, Panzarella T, Gospodarowicz MK, Sutcliffe SB, Simpson WJ. Role of radiation therapy in clinical hormonally-active pituitary adenomas. Radiother Oncol 1996; 41(1):45-53.

Tsuruda JS, Kortman KE, Bradley WG, Wheeler DC, Van Dalsem W, Bradley TP. Radiation effects on cerebral white matter: MR evaluation. AJR Am J Roentgenol 1987; 149(1):165-71.

Valentino V. The results of radiosurgical management of 139 single cerebral metastases. Acta Neurochir Suppl (Wien) 1995; 63:95-100.

Valentino V, Raimondi AJ. Tumour response and morphological changes of acoustic neurinomas after radiosurgery. Acta Neurochir (Wien) 1995; 133(3-4):157-63.

Valentino V, Schinaia G, Raimondi AJ. The results of radiosurgical management of 72 middle fossa meningiomas. Acta Neurochir (Wien) 1993; 122(1-2):60-70.

Vecht CJ, Haaxma-Reiche H, Noordijk, EM Padberg GW, Voormolen JH, Hoekstra FH, *et al.* Treatment of single brain metastasis: radiotherapy alone or combined with neurosurgery? Ann Neurol 1993; 33(6):583-90.

Voges J, Sturm V, Deuss U, Traud C, Treuer H, Schlegel W, *et al.* LINAC-radiosurgery (LINAC-RS) in pituitary adenomas: preliminary results. Acta Neurochir Suppl (Wien) 1996; 65:41-3.

Voges J, Treuer H, Erdmann J, Schlegel W, Pastyr O, Muller RP *et al.* Linac radiosurgery in brain metastases. Acta Neurochir Suppl (Wien) 1994; 62:72-6.

Wallner KE, Galicich JH, Krol G, Arbit E, Malkin MG. Patterns of failure following treatment for glioblastoma multiforme and anaplastic astrocytoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1989; 16(6):1405-9.

Wallner KE, Sheline GE, Pitts LH, Wara WM, Davis RL, Boldrey EB. Efficacy of irradiation for incompletely excised acoustic neurilemomas. J Neurosurg 1987; 67(6):858-63.

Weissman MM, Bland RC, Canino GJ, Greenwald S, Hwu HG, Lee CK, *et al.* The cross national epidemiology of obsessive compulsive disorder. The Cross National Collaborative Group. J Clin Psychiatry 1994; 55 Suppl:5-10.

Werner-Wasik M, Rudoler S, Preston PE, Hauck WW, Downes BM, Leeper D, *et al.* Immediate side effects of stereotactic radiotherapy and radiosurgery. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1999; 43(2):299-304.

Whang CJ, Kim CJ. Short-term follow-up of stereotactic Gamma Knife radiosurgery in epilepsy. Stereotact Funct Neurosurg 1995; 64 Suppl 1:202-8.

Wingkun EC, Awad IA, Luders H, Awad CA. Natural history of recurrent seizures after resective surgery for epilepsy. Epilepsia 1991; 32(6):851-6.

Wronski M, Arbit E, McCormick B, Wronski M. Surgical treatment of 70 patients with brain metastases from breast carcinoma. Cancer 1997; 80(9):1746-54.

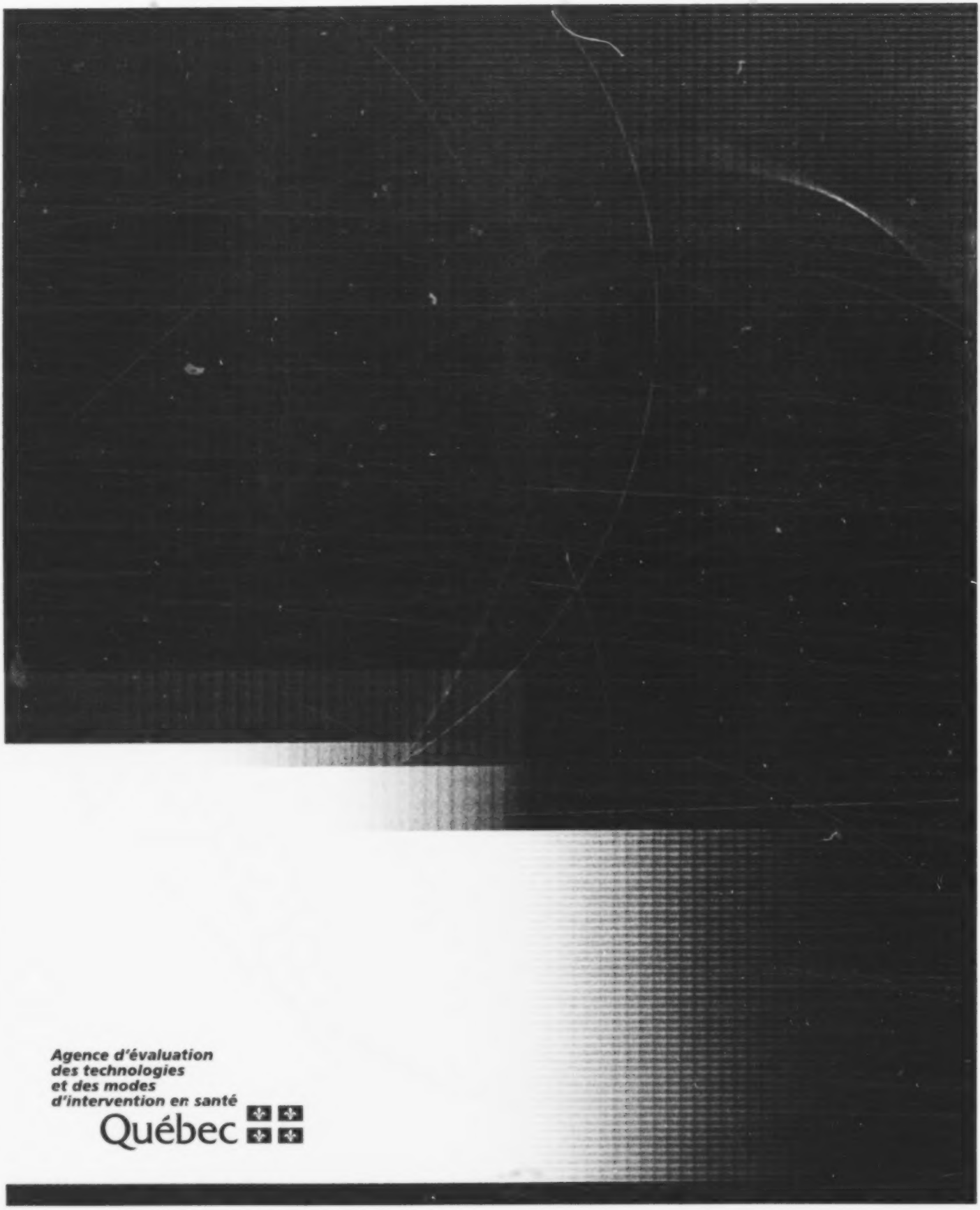
Yamamoto M, Jimbo M, Ide M, Lindquist C, Steiner L. Gamma Knife radiosurgery in cerebral arteriovenous malformations: postobliteration nidus changes observed on neurodiagnostic imaging. Stereotact Funct Neurosurg 1995; 64 Suppl 1:126-33.

Young C, Summerfield R, Schwartz M, O'Brien P, Ramani R. Radiosurgery for arteriovenous malformations: the University of Toronto experience. Can J Neurol Sci 1997; 24(2):99-105.

Young RF, Jacques DB, Duma C, Rand RW, Henderson J, Vermeulen SS, *et al.* Gamma knife radiosurgery for treatment of multiple brain metastases. Dans : Kondziolka D, rédacteur. Radiosurgery. Vol. 1. Basel: Karger, 1995, p. 92-101.

Young RF, Shumway-Cook A, Vermeulen SS, Grimm P, Blasko J, Posewitz A, *et al.* Gamma knife radiosurgery as a lesioning technique in movement disorder surgery. J Neurosurg 1998a; 89(2):183-93.

Young RF, Vermulen S, Posewitz A. Gamma knife radiosurgery for the treatment of trigeminal neuralgia. Stereotact Funct Neurosurg 1998b; 70 Suppl 1:192-9.



Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé

Québec